

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg - Essen

Aus dem Institut für Humangenetik

Fibrodysplasia ossificans progressiva:
klinische und genetische Aspekte

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg - Essen

vorgelegt von
Christian Grünberg
aus Lüdenscheid
2008

Dekan: Herr Univ. - Prof. Dr. med. M. Forsting

1. Gutachterin: Frau Priv.- Doz. Dr. med. U. Schara

2. Gutachterin: Frau Univ. - Prof. Dr. med. G. Gillessen-Kaesbach

Tag der mündlichen Prüfung: 29. Juni 2009

Diese Arbeit wurde gefördert durch:

IFORES - Doktorandenstipendium der Universität Essen

International Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Association (IFOPA)

Selbsthilfegruppe für Fibrodysplasia ossificans progressiva - Erkrankte (FOP e.V.)

Meinen Eltern
und
meiner Familie

Inhaltsverzeichnis	Seite
1 Einleitung	7
1.1 Ziele dieser Arbeit	10
2 Patienten, Material und Methoden	11
2.1 Erfassung der Patienten	11
2.2 Fragebogen und persönliche Untersuchungen	12
2.3 Metacarpophalangeales Profil	12
2.4 Molekulargenetische Untersuchungen am <i>Toll-like Rezeptor 2</i>	15
2.4.1 Material	16
2.4.2 Präparation genomischer DNA	17
2.4.3 Polymerase-Kettenreaktion	17
2.4.4 Elektrophorese in Agarosegelen	18
2.4.5 DNA-Isolierung aus Agarosegelen	18
2.4.6 Sequenzierung	18
2.4.7 Mutationsanalyse	18
2.5 Molekulargenetische Untersuchungen am <i>ACVR1</i> -Gen	19
2.6 Computerprogramme	19
3 Ergebnisse	20
3.1 Klinische Befunde der Patienten	20
3.2 Klinische Befunde in der Synopse	84
3.2.1 Geschlechtsverteilung	84
3.2.2 Geburtsmaße	84
3.2.3 Alter der Eltern	84
3.2.4 Erste Schwellungen, Diagnosealter, Fehldiagnosen und Biopsien	84
3.2.5 Hypoplasien der Zehen und Finger	85
3.2.6 Ursache und Lokalisation erster Schwellungen	85
3.2.7 Zahnabstände, Hörminderung und Body-Mass-Index	85

3.3 Molekulargenetische Ergebnisse	86
3.3.1 Molekulargenetische Ergebnisse im Gen <i>Toll-like Rezeptor 2</i>	86
3.3.2 Molekulargenetische Ergebnisse im <i>ACVR-1</i> -Gen	86
3.4 Ergebnisse zum metacarpophalangealen Profil	88
3.5 Ergebnisse zur Häufigkeit von FOP	92
3.6 Progression der Erkrankung	93
3.7 Therapieversuche	95
 4 Diskussion	 97
4.1 Diskussion der klinischen Ergebnisse	98
4.2 Diskussion der molekulargenetischen Untersuchungsergebnisse	105
4.2.1 <i>Toll-like Rezeptor 2</i> -Gen	105
4.2.2 <i>ACVR-1</i> -Gen	106
4.3 Diskussion zum metacarpophalangealen Profil	107
4.4 Gegenwärtige Therapieoptionen	109
 5 Zusammenfassung	 110
 6 Literaturverzeichnis	 111
 7 Anhang	 116
7.1 Schreiben an auswärtige Kliniken/Institute und Patienten	116
7.2 Erfassungsbogen der untersuchten Patienten und Markierungsbogen	119
7.3 Tabellen der klinischen Befunde	124
 Liste der verwendeten Abkürzungen	 126
 8 Danksagung	 127
 9 Lebenslauf	 128

1 Einleitung

Die Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) ist eine schwere Erkrankung des Bewegungsapparates, ausgelöst durch eine Störung in einem „Bone Morphogenetic protein-Rezeptor“ (BMP), die autosomal-dominant vererbt wird und zu fortschreitenden Ossifikationsherden in Muskeln, Bändern, Sehnen und Faszien führt. Folgen sind hochgradige Bewegungseinschränkungen und Deformierungen bis hin zur Bewegungsunfähigkeit von vielen Gelenken des Körpers. Die glatte Muskulatur und die Herzmuskulatur werden dabei nicht in Mitleidenschaft gezogen. Fast alle Erkrankungsfälle treten als Folgen von Spontanmutationen auf, da durch die Schwere der Erkrankung eine Fortpflanzung meist nicht möglich ist. Hypoplastische und valgische Großzehen lassen schon beim Neugeborenen an die Diagnose FOP denken. Im weiteren Verlauf von einigen Jahren bilden sich dann heterotope Ossifikationen, spontan oder durch Traumata bedingt. Die spontan entstehenden Ossifikationen laufen oft nach einem typischen Muster ab, beginnend im Schulter-, Hals- sowie Kopfbereich und von dort kaudal und distal fortschreitend. Weichteil- oder auch Knochenverletzungen können starke lokale Verknöcherungen nach sich ziehen. Als Folge entsteht eine Einschränkung der Beweglichkeit zunächst von Halswirbelsäule und Schultern und fortschreitend über den weiteren Bewegungsapparat, was zu einer weitreichenden Immobilität von erkrankten Erwachsenen führt.

Als Erstbeschreiber der Fibrodysplasia ossificans progressiva gilt John Freke, der 1736 einen Brief an die Royal Society in London schreibt und einen ihm merkwürdigen Fall beschreibt (Freke, 1740): *„Yesterday there came a Boy of a healthy Look, and about Fourteen Years old, to ask of us at the Hospital, what should be done to cure him of many large swellings on his back, which began about Three Years since, and have continued to grow as large on many Parts as a Penny-loaf, particularly on the Left Side: They arise from all the Vertebrae of the Neck, and reach down to the Os Sacrum; they likewise arise from every Rib of his Body, and joining together in all Parts of his Back, as the Ramifications of Coral do, they make, as it were, a fixed bony Pair of Bodice.“*

1869 veröffentlicht E. Münchmeyer einen Übersichtsartikel über 11 Patienten (Münchmeyer, 1869) und schlägt vor, den Namen **Myositis ossificans progressiva** zu verwenden, dennoch geht die Erkrankung auch als **Münchmeyer-Syndrom** in die Literatur ein. Rosenstirn berichtet 1918 über 120 Fälle von FOP und schlägt den Namen **Fibrocellulitis ossificans progressiva** vor, dem aber nicht gefolgt wird. Er macht die Mikrodaktylie als Anlage-Defekt aus und beschreibt einen normalen Kalzium-Stoffwechsel. In den folgenden Jahren finden sich in der Literatur überwiegend Einzelfallbeschreibungen. 1967 veröffentlichen Tünte et al. einen Übersichtsartikel und beschreiben die Erkrankung als ein dominant vererbtes Leiden und das väterliche Alter als einen Risikofaktor. Seit Beginn der 70er Jahre des 20. Jahrhunderts erscheinen einige Artikel über die Behandlungsversuche mit Bisphosphonaten, die aber keinen eindeutigen Therapieerfolg belegen können. Über den Effekt des väterlichen Alters und die ersten Anzeichen von Fibrodysplasia ossificans progressiva berichten Rogers et al. 1979 in zwei Artikeln und weisen auf eine Vermeidung von Weichteiltraumata, insbesondere auch von ärztlicher Seite, durch intramuskuläre Injektionen, Biopsien und Operationen hin. Schroeder und Zasloff veröffentlichen 1980 eine Übersicht über die Hand- und Fußdeformitäten bei FOP anhand von 16 gesammelten Fällen der Johns Hopkins Universität, Baltimore, USA. Dabei bemerken sie insbesondere die sehr häufige Großzehenhypoplasie und die etwas weniger häufig bestehenden Hypoplasien an den Fingern, insbesondere am Daumen, aber auch am Kleinfinger.

1982 berichten Connor und Evans über den Verlauf der Diagnosefindung, Auslöser und klinische Untersuchungen von 34 Patienten aus Großbritannien. Auch sie stellen die hohe Rate an Zehen- und Fingerfehlbildungen heraus. In einem zweiten Artikel geben sie eine Prävalenz für FOP von $0,61 \times 10^{-6}$ in Großbritannien an.

Connor beschreibt 1993 die erste Familie, in der die FOP in drei Generationen vorkommt.

Eine Übersicht über den Nutzen des metacarpophalangealen Profils (MCCP) bei Erkrankungen mit Knochendysplasien, Fibrodysplasia ossificans progressiva eingeschlossen, veröffentlichen Poznanski et al. 1997, nachdem diese Arbeitsgruppe 1972 bereits grundsätzlich über die Bedeutung des MCCP berichtet hatte.

Seit 1990 beschäftigt sich insbesondere die Arbeitsgruppe von Frederick Kaplan von der University of Pennsylvania, USA, damit, die molekulare Ursache der Erkrankung zu finden (Kaplan FS et al. 1990 und 1993, Tabas JA et al. 1991 und 1993, Hahn GV et al. 1992, Shafritz AB et al. 1996, Gannon FH et al. 1997).

Zunächst wird eine lokale Überproduktion von BMP-4 in Ossifikationen von FOP-Patienten nachgewiesen, eine Mutation im *BMP-4*-Gen und seinem Rezeptor kann jedoch nicht belegt werden.

Smith et al. präsentieren 1996 eine Längsschnittstudie mit 28 Patienten und weisen insbesondere auf die häufigen Fehldiagnosen und die Wichtigkeit, die Großzehenhypoplasie richtig einzuordnen, hin. Weiterhin berichten sie von bisher frustrierten Therapieversuchen.

1998 erfolgt in *Clinical Orthopedics and Related Research* eine Artikelsammlung und Übersicht über Geschichte und Stand der Forschung (Diverse Autoren, jeweils et al.: Zasloff, Xu, Wozney, Smith, Shafritz, Sawyer, Reilly, Reddi, Peltier, Olmsted, O'Connor, Lanchoney, Kussmaul, Kaplan, Glaser, Gannon, Delatycki, Calvert, Brantus in *Clin Ortho* 346, 1998).

Die Arbeitsgruppe von Frederick Kaplan in Philadelphia entwickelt sich zum Zentrum der Forschung über FOP, insbesondere gefördert durch die amerikanische „International Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Association“ (IFOPA), eine von Patienten und deren Eltern gegründete Selbsthilfegruppe. Diese Arbeitsgruppe beschreibt dann auch einen möglichen Genlocus in der Region 4q27-q31 durch Kopplungsanalyse unter Nutzung der DNA von 3 Mehrgenerationenfamilien mit FOP (Feldman et al. 2000).

2006 wird nach weiteren genomweiten Kopplungsanalysen unter Einschluss von nunmehr 5 Familien, ein weiterer Genlocus am Chromosom 2 (2q23-q24) beschrieben und eine Mutation im BMP Typ I-Rezeptor *ACVR1* nachgewiesen (Shore et al. 2006).

Dabei werden zunächst nur Patienten mit klinisch eindeutiger FOP-Erkrankung und den „typischen“ Zeichen (Hypoplasie der Großzehen, typisches Auftreten und anatomisches Muster der Ossifikationen) einbezogen. Alle zeigen eine R206H-

Mutation im *ACVR1*-Gen. Im Verlauf folgen dann Beschreibungen von weiteren Mutationen im *ACVR1*-Gen (Furuya et al., 2008, Kaplan et al., paper accepted 2008). Ziel der weiteren Forschung wird sein, eine Therapie für Fibrodysplasia ossificans progressiva zu finden, die das Fortschreiten der Ossifikationen aufhält. Aufgrund der Überaktivität des ACVR-1-Rezeptors böte sich dazu eine Therapie in Form eines spezifischen Rezeptorblockers an (Kaplan et al. 2007).

Bisher existiert jedoch weder eine ätiologisch gerichtete Therapie für FOP, noch eine anerkannte Behandlungsmethode, um das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen oder zu stoppen.

1.1 Ziele dieser Arbeit

Ausgehend von 19 Patienten mit FOP, die ich selbst klinisch untersucht habe und die einen detaillierten Fragebogen beantworteten, sollten in der vorliegenden Studie folgende Fragen geklärt werden:

1. Wie ist die Prävalenz im Vergleich zu Zahlen aus Großbritannien (Connor, Evans, 1982)
2. Welche klinischen Merkmale gibt es bei Geburt, bei Ausbruch und im Verlauf der Erkrankung? Zeigt sich ein einheitlicher Phänotyp? Wie lang ist der Zeitraum bis zur Stellung der richtigen Diagnose?
3. Gibt es bestimmte Auslöser für den Ausbruch der Erkrankung und neue Schwellungen und Schübe?
4. Welche Fehldiagnosen werden im Laufe der Diagnosefindung gestellt?
5. Findet sich bei den Vätern der Erkrankten ein erhöhtes Alter?
6. Treten typische Begleiterkrankungen auf und gibt es Hinweise für eine maligne Entartung der Ossifikationen?

7. Wie hoch ist die Lebenserwartung und gibt es Faktoren, die eine Prognose des Krankheitsverlaufs ermöglichen?
8. Zeigen sich Gründe für die häufig auftretende Kachexie der Patienten?
9. Ist in dem Kandidaten-Gen *Toll-like Rezeptor 2* eine Mutation bei Fibrodysplasia ossificans progressiva - Erkrankten nachzuweisen?
10. Ist bei allen Patienten eine Mutation im *ACVR-1*-Gen nachweisbar?
11. Gibt es ein spezifisches metacarpophalangeales Profil?
12. Wie sind die aktuellen Therapieoptionen?

2 Patienten, Material und Methoden

Die Erfassung der Patientendaten und die klinischen Untersuchungen erfolgten vom Juli 1999 bis zum Juli 2004.

2.1 Erfassung der Patienten

Die Kontakte zu den FOP-Patienten wurden überwiegend mit Hilfe der im Jahr 1998 entstandenen „Selbsthilfegruppe für Fibrodysplasia ossificans progressiva Erkrankte, e.V.“ ermöglicht.

Im April 2000 schrieb ich zudem an 33 deutsche orthopädische Universitätskliniken und 43 Institute für Humangenetik in Deutschland und der Schweiz mit der Frage nach ihnen bekannten Patienten mit FOP (Anschreiben und Fragebogen im Anhang).

Die einbezogenen Patienten bzw. ihre gesetzlichen Vertreter unterzeichneten eine Einverständniserklärung zur Verwendung der klinischen Daten und Fotos in der vorliegenden Studie.

2.2 Fragebogen und persönliche Untersuchungen

Um einheitliche klinische Daten zu erheben, entwickelte ich einen Erfassungsbogen (siehe Anhang), der die relevanten Daten über Schwangerschaft und Geburt, Beginn und Progression der Erkrankung, Familienanamnese und biometrische Daten der Patienten abfragt. Weiterhin benutzte ich einen von mir erstellten Aufnahmebogen (siehe Anhang) auf dem besonders auffällige Verknöcherungen oder Operationsnarben eingezeichnet werden konnten, um eventuell später eine Verlaufsbeurteilung durchführen zu können.

Bei der körperlichen Untersuchung wurden der Bewegungsumfang der Wirbelsäule und der Extremitätengelenke bestimmt, Füße und Hände im Hinblick auf Hypo- und Aplasien untersucht sowie Ossifikationen und Narben registriert. Weiterhin wurden Auffälligkeiten der Haare und Augenbrauen dokumentiert. Zudem erfolgten eine Fotodokumentation von Gesicht, Händen, Füßen und eine Ganzkörperaufnahme. Die Patienten wurden gebeten, vorhandene Röntgenbilder zur Verfügung zu stellen. Die Fragebögen wurden den Patienten zugeschickt, die Fragen dann bei der persönlichen Untersuchung nochmals besprochen. Die klinische Untersuchung der Patienten erfolgte während der jährlichen Treffen der Selbsthilfegruppe für Fibrodysplasia ossificans progressiva Erkrankte, e.V. oder bei persönlichen Besuchen der Patienten, die ich mit Unterstützung des IFORES-Doktorandenstipendiums durchführen konnte. Dies war auch deshalb notwendig, weil viele Patienten durch die Erkrankung sehr stark immobilisiert sind, so dass ein Transport mit dem Auto nicht oder nur unter großen Umständen möglich gewesen wäre.

2.3 Metacarpophalangeales Profil

Die Erstellung des metacarpophalangealen Profils (MCPF) ist eine Methode, um die Länge der 19 Mittelhand- und Fingerknochen zu quantifizieren und ihr Verhältnis untereinander graphisch darzustellen. Die kurzen Röhrenknochen der Hand können bei vielen Krankheiten zu Veränderungen der Länge und damit zu einem typischen Muster in der MCPF-Analyse führen.

Diese Veränderungen kann man sich für eine frühe und kostengünstige Diagnosestellung zu Nutze machen, da zur Vermessung ein konventionelles Röntgenbild der Hand in einer anterior-posterioren (a.-p.) Ebene ausreichend ist. Daran werden die einzelnen Mittelhand- und Fingerknochen vermessen und ihr Verhältnis zueinander graphisch dargestellt. Dabei wird die Länge des Knochens als Vielfaches der Standardabweichung vom Normwert (Z-Wert oder Z-Score), bezogen auf Alter und Geschlecht nach der Formel

$$Z = (X - \bar{X}) : S$$

angegeben (Z = Vielfaches der Standardabweichung für Alter und Geschlecht, X = gemessene Knochenlänge, \bar{X} = alters- und geschlechtsspezifischer Normwert, S = Standardabweichung). Den mittleren X-Werten (\bar{X}) sowie den Standardabweichungen (S) liegen die Tabellen von Garn et al. (1972) zugrunde, die an 684 Amerikanern nordeuropäischen Ursprungs in einer longitudinalen Studie erhoben wurden. Diese entsprechen den europäischen Messwerten (Gefferth 1972).

Des Weiteren kann man den Mittelwert aller Z-Scores (\bar{Z}) eines Patienten als Maß für die Abweichung vom Normwert sowie den Mustervariabilitätsindex σ_Z bestimmen. Der Mustervariabilitätsindex wurde von Garn et al. 1987 als Maß für die Dysmorphie einer Hand angegeben und errechnet sich nach folgender Formel:

$$\sigma_Z = \sqrt{\frac{\sum z_i^2}{n} - \left(\frac{\sum z_i}{n} \right)^2}$$

Dabei ist n die Anzahl der Knochen und die Z-Scores (z_i) werden jeweils bis zur Anzahl der Knochen (im Allgemeinen 1-19) summiert. So findet man bei Normalpersonen einen Wert von 0,5-0,6, fast drei Viertel der Syndrome mit krankhaftem Längenwachstum der Hände zeigen Werte von 0,6 bis 3,0. Der errechnete Z-Wert wird in einem Koordinatensystem für jeden einzelnen Knochen auf der Ordinate aufgetragen, wobei man die Knochenmaße nach Handstrahlen oder Reihen auf die Abszisse auftragen kann. Da keine absoluten

Werte, sondern Vielfache der Standardabweichung aufgetragen werden, kann man die Kurven verschiedener Patienten vergleichen. Ein ideales Handskelett würde nach den Durchschnittswerten von Garn et al. im Koordinatensystem eine Nulllinie ergeben (Abb. 1).

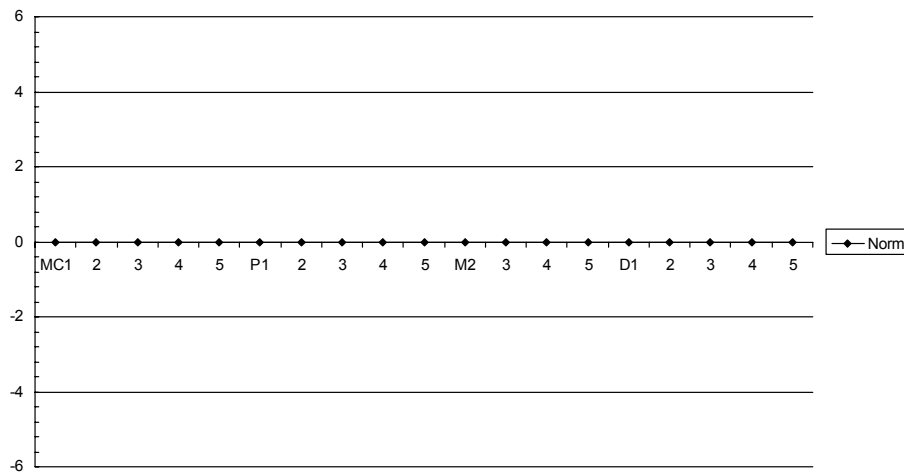


Abb. 1: MCPP eines idealisierten Handskeletts

Erkrankungen mit typischen Veränderungen des Handskelettes weisen demnach auch im MCPP einen typischen Kurvenverlauf auf, der bei der Diagnosefindung behilflich sein kann.

Da bei nahezu allen FOP-Patienten Hypoplasien an den Mittelhandknochen und den Fingern bestehen, stellt sich die Frage, ob ein spezifisches Muster nachweisbar ist und worin dieses besteht.

Die Vermessung erfolgt an einem a.-p. eingestellten Röntgenbild der linken Hand (diese wird zu Standardisierungszwecken im Allgemeinen verwendet).

Die untersuchten und angeschriebenen Patienten wurden gebeten, ein solches anfertigen zu lassen oder, falls bereits vorhanden, einzureichen. Die jeweils 19 Knochen von Fingern und Mittelhand wurden vermessen (Abb. 2). Als Knochenlänge gilt dabei der Abstand zweier senkrecht zur Knochenachse verlaufender Parallelen, welche die am weitesten auseinander liegenden Knochenenden berühren (Poznanski et al. 1972).



Abb. 2: a.-p. Röntgenbild der linken Hand von Patient Nr. 4 mit beispielhaft eingezeichneten Längenmaßen der 19 Mittelhand- und Fingerknochen.

Die Werte wurden, auf einen ganzen Millimeter gerundet, in das von Friedhelm Hosenfeld entwickelte Programm „Antro“ (Hosenfeld et al. 1991) eingegeben und die errechneten Z-Werte in einem Diagramm mit Hilfe des Programms Powerpoint von Microsoft aufgetragen.

2.4 Molekulargenetische Untersuchungen an *Toll-like Rezeptor 2*

Die vermutete genetische Veränderung für FOP wurde von der Arbeitsgruppe von F. Kaplan in Philadelphia im Jahr 2000 nach genomweiter Kopplungsanalyse an 3 Familien mit autosomal-dominanter FOP auf die Region 4q27-q31 eingegrenzt (Feldman et al. 2000). In diesem Bereich wurde dann nach Kandidatengenen gesucht, die Auswirkungen auf die Skelettogenese haben. Am Rande dieses Bereiches liegt das *Toll-like-Rezeptor 2*-Gen (4q32).

TLR-2 ist ein über die Entwicklungsgeschichte hochkonservierter Rezeptor, der in *Drosophila* für die dorso-ventrale Achsenentwicklung und die unspezifische Immunantwort zuständig ist. *TLR-2* kann zudem *NF-kappa-B* aktivieren (Chaudhary et al. 1998), welches ebenfalls als Kandidatengen gewertet wurde.

Teil der vorliegenden Arbeit war die molekulargenetische Untersuchung des Gens *Toll-like Rezeptor 2* im Bereich von 4q32, welches als Kandidatengen in Frage kam. Die Nukleotidsequenz für *TLR-2* besteht aus 2355 Basenpaaren, innerhalb der Sequenz liegen 5 Exons. Exon 1 wurde aufgrund der Größe in 6 Abschnitte aufgeteilt, Exon 3 in 2 Abschnitte. Mit Hilfe des Programms MacVector® wurden passende Primer erstellt und von der Firma Research Genetic (MapPairs®) synthetisiert.

Die molekularbiologischen Untersuchungen an dem Kandidatengen *Toll-like Rezeptor 2* konnte ich im „Center for FOP Research“ der University of Pennsylvania in Philadelphia, USA, im Zeitraum von August bis November 2000 unter der Leitung von Prof. Frederick S. Kaplan, M.D., Eileen Shore, Ph.D. und George Feldman, M.D., D.M.D., durchführen.

Bei der Untersuchung von *TLR-2* wurden zunächst fünf FOP-Patienten, deren DNA im Labor bereits vorhanden war, zufällig ausgewählt und untersucht, zu diesem Kollektiv gehörte auch die Patientin Nr. 11 dieser Studie.

2.4.1 Material

DNA-Präparation:

Standard Blutröhrchen der Firma SARSTEDT (Monovette®, EDTA K)

QIAamp DNA Blood Mini Kit der Firma QIAGEN

PCR:

Taq-DNA-Polymerase

Puffer incl. Mg²⁺

Primer

dNTP-Gemisch

Agarosegele:

1% Agarosegel

Ethidiumbromid

Fragmentreinigung:

QIAquick PCR Purification Kit® der Firma QIAGEN

2.4.2 Präparation genomischer DNA

Zur genetischen Untersuchung wurde peripheres Venenblut der Patienten in Standard EDTA-Blutröhrchen (SARSTEDT Monovette® EDTA K) abgenommen und bis zur DNA-Präparation bei -20°C gelagert.

Die Präparation der genomischen DNA wurde mit Hilfe des QIAamp DNA Blood Mini Kit® der Firma QIAGEN durchgeführt.

2.4.3 Polymerase-Kettenreaktion

Die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) zur Amplifizierung der DNA-Fragmente wurde mit Hilfe von PCR-Automaten der Firma Applied Biosystems durchgeführt. Es wurden folgende Konzentrationen verwandt:

Gesamtansatz 10 ml

10x PCR-Puffer, incl. 1,5 mM Mg²⁺ 1,0 ml

Taq-Polymerase 0,1 ml

Primermix 0,2 ml

10x dNTP 1,0 ml

dH₂O 6,7 ml

1 ml DNA (20ng/ml)

Dabei wurden folgende Arbeitszeiten verwendet:

30 Zyklen, 2 min 95°C, 45 sec 94°C, 45 sec 57°C, 1 min 72°C,

7 min 72°C nach letztem Zyklus.

Zyklen, Denaturierung, Primerannealing, Primerverlängerung wurden in einem automatischen Zykler (s.o.) durchgeführt.

Die verwendeten Oligodesoxyribonucleotidprimer wurden mit dem Programm MacVector® der Firma Macintosh entworfen und von der Firma Research Genetic (MapPairs®) synthetisiert.

2.4.4 Elektrophorese in Agarosegelen

Das amplifizierte PCR-Produkt wurde routinemäßig in einem 1%igen Agarosegel in 1x TAE-Elektrophoresepuffer (40mM Tris-Acetat, 1 mM EDTA) in Horizontal-Gelkammern aufgetrennt. Die Elektrophorese erfolgte bei Raumtemperatur mit 80 mV. Das Agarosegel enthielt zur Anfärbung der DNA pro ml 1 mg Ethidiumbromid. Durch Vergleich mit einem Längenstandard (1kb-DNA-Leiter) konnte die Größe der Fragmente auf $\pm 10\%$ bestimmt werden. Anschließend wurden die Gele bei UV-Beleuchtung (302nm) mit einem digitalen Kamerasystem fotografiert, um das Ergebnis zu dokumentieren.

2.4.5 DNA-Isolierung aus Agarosegelen

Die gewünschten DNA-Banden wurden unter UV-Licht aus dem Agarosegel ausgeschnitten und mit dem QIAquick PCR Purification Kit® der Firma QIAGEN aufgereinigt.

2.4.6 Sequenzierung

Die Sequenzierung der gereinigten DNA-Fragmente wurde freundlicherweise durch das Sequenzierlabor der „University of Pennsylvania, School for Veterinary Medicine“, USA, von Dr. Fu durchgeführt.

2.4.7 Mutationsanalyse

Die Mutationsanalyse der Sequenzen wurde mit dem Computerprogramm MacVector® Alignment der Firma Macintosh durchgeführt.

2.5 Molekulargenetische Untersuchungen am *ACVR1*-Gen

Nachdem krankheitsverursachende Mutationen im *ACVR1*-Gen beschrieben worden waren, konnten wir bei 12/19 Patienten, die in der vorliegenden Dissertation beschrieben werden, Blutproben entnehmen und die Untersuchung auf eine Mutation im *ACVR1*-Gen im Labor von Prof. Dr. Mundlos, Medizinische Genetik des Universitätsklinikums Charité in Berlin, veranlassen.

2.6 Computerprogramme

Der Text, die Abbildungen und Grafiken wurden mit den Programmen „Word“, „Excel“ und „Powerpoint“ der Firma Microsoft® erstellt, die metacarpophalangealen Profile mit Hilfe des Programms „Antro“ von F. Hosenfeld.

Das Primerdesign und die Mutationsanalysen wurden mit Hilfe des Programms MacVector® der Firma Macintosh durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Klinische Befunde der Patienten

Auf die Anfrage nach behandelten oder zumindest bekannten Patienten an die insgesamt 76 orthopädischen Kliniken und humangenetischen Institute habe ich bis zum November 2001 47 Rückmeldungen (61,8%) erhalten: 43 Kliniken und Institute hatten keine Patienten behandelt, 4 hatten jeweils einen Patienten behandelt, bzw. ihnen war ein Patient zumindest bekannt. Dies waren die Orthopädie der Universität Dresden, das Institut für Medizinische Genetik der Humboldt Universität in Berlin, das Institut für Humangenetik der Universität Homburg und das Institut für Humangenetik der Universität Münster. Davon konnte zu einer Patientin kein Kontakt hergestellt werden, eine weitere Patientin lehnte die Teilnahme an der Studie ab, zwei Patienten konnten zumindest per Fragebogen in die vorliegende Arbeit einbezogen werden. Eine Patientin wurde im Institut für Humangenetik des Universitätsklinikums Essen durch Frau Professor Dr. med. G. Gillessen-Kaesbach diagnostiziert.

29 von 76 Kliniken und Instituten (38,2%) haben auf meine Anfrage nicht geantwortet.

Zu den restlichen Patienten bekam ich durch die Selbsthilfegruppe für Fibrodysplasia ossificans progressiva Erkrankte, e.V. Kontakt.

Insgesamt habe ich bis Mitte 2004 Kenntnis von 22 FOP-Patienten aus Deutschland und der Schweiz erhalten.

18/22 Patienten (81,8%) stimmten zu, den Fragebogen (siehe Anhang) zu beantworten und sich persönlich untersuchen zu lassen (Patienten Nr. 1-17), 2/22 Patienten (9,1%) wollten lediglich den Fragebogen beantworten (Nr. 18 und 19). Bei der Patientin Nr. 20 liegt ein sehr ungewöhnlicher Phänotyp vor, der sich vom klassischen Bild der FOP deutlich unterscheidet. Da das Ergebnis der Mutationsanalyse im *ACVR1*-Gen nicht vorlag, werden die Daten dieser Patientin gesondert aufgeführt und in die Ergebnisse nicht einbezogen.

Zu einer Patientin konnte kein Kontakt hergestellt werden, eine weitere Patientin lehnte die Teilnahme komplett ab.

Patientin 1:

Die Patientin ABL wurde am 16.10.1974 nach unauffälliger Schwangerschaft mit einem Gewicht von 3730 g, einer Körperlänge von 53 cm und einem Kopfumfang von 34 cm 7 Tage vor dem errechneten Termin geboren. Die Eltern waren zum Zeitpunkt der Geburt 40 Jahre (Mutter) und 39 Jahre (Vater) alt. Bei Geburt fiel bei sonst gesundem Säugling eine Hypoplasie der Großzehen auf. Im Alter von 6 Wochen bildete sich eine Schwellung am Hinterkopf. Im Kleinkindesalter traten solche Schwellungen schubweise ca. alle 2 ½ Jahre auf, später seltener. Die Schwellungen ossifizierten in den meisten Fällen, beginnend von der Halswirbelsäule zur Brustwirbelsäule und den Schultern. Eine Therapie zur Behandlung dieser Auffälligkeiten wurde nicht eingeleitet. Es wurden auch keine Biopsien der betroffenen Regionen entnommen. Chirurgische Eingriffe beschränkten sich auf eine Extraktion der Weisheitszähne, der eine starke Schwellung und Bewegungseinschränkung des Kiefergelenkes folgte, die sich aber wieder zurückbildete. Nach intramuskulären Injektionen zeigten sich keine Schwellungen oder Ossifikationen. Die üblichen empfohlenen Impfungen wurden komplikationslos durchgeführt.

Die Pubertät verlief verzögert, nun besteht aber ein regelmäßiger Zyklus.

Außer einer paroxysmalen Sinustachykardie, die mit Verapamil behandelt wird, sind keine weiteren Erkrankungen, insbesondere keine malignen Erkrankungen, bekannt.

Die Diagnose einer FOP wurde im Alter von 8 Jahren von Herrn Prof. Drescher aus Oldenburg und Kollegen der Universitätsklinik Göttingen gestellt.

Die Schulausbildung erfolgte zuerst auf der Hauptschule gefolgt von 2 Jahren Handelsschule und einer Ausbildung zur Arzthelferin. Die Patientin ist nun abererentet. Sie lebt in einem Mehrpersonenhaushalt mit ihren Eltern und benötigt Hilfe beim Waschen und Ankleiden. Gehen und Treppensteigen ist ohne Hilfsmittel möglich. Eine körperliche Behinderung von 100% ist anerkannt.

In der Familie gibt es keine weiteren Fälle von Fibrodysplasia ossificans progressiva. Bei der Patientin wurde die R206H-Mutation im *ACVR1*-Gen nachgewiesen (Prof. Dr. Mundlos, Charité, Berlin).

Bei der körperlichen Untersuchung im April 2001 ist die Patientin 27 Jahre alt und 177 cm groß bei einem Gewicht von 52 kg.

Kopf: Dünne Haare, medial spärliche Augenbrauen, tiefer Haaransatz im Nacken. Das Kiefergelenk ist nicht bewegungseingeschränkt. Der Abstand zwischen den Schneidezähnen beträgt maximal 40 mm. Enge Zahnabstände und Zahnschiefstand. Es bestehen keine Seh- oder Hörminderungen.

Obere Extremitäten: Das linke Schultergelenk ist sehr stark bewegungseingeschränkt, das rechte Schultergelenk ist in Ante- und Retroversion frei, Elevation bis 90° möglich. Der Nackengriff kann nur mit dem rechten Arm durchgeführt werden, der Schürzengriff nur mit der linken Hand. Ellenbogen-, Hand- und Fingergelenke sind frei beweglich. Die Daumen sind beidseits verkürzt.

Wirbelsäule: Es besteht eine stark eingeschränkte Bewegungsfähigkeit der HWS. Die Brust- und Lendenwirbelsäule ist vollkommen eingesteift. Starke rechtskonvexe Skoliose mit Rippenbuckel von thorakal bis sakral. Der Finger-Boden-Abstand beträgt minimal 30 cm.

Untere Extremitäten: Mäßig eingeschränkte Hüftgelenksbeweglichkeit, die Kniegelenke sind frei beweglich, ebenso das linke Sprunggelenk. Das rechte obere Sprunggelenk ist nach einer Distorsion und anschließender Ossifikation eingeschränkt beweglich.

Die Großzehen sind beidseits valgisch und hypoplastisch.

Abb. 3-9: Patientin 1



Abb. 3: Spärliches Haupthaar, Augenbrauen und Wimpern.



Abb. 4: Deutliche Skoliose und sichtbare Knochenspangenbildung am Rücken.



Abb. 5-7: Ganzkörperaufnahme mit Sichtbarwerden der komplexen Fehlhaltung mit Schulter- und Beckenschiefstand, Skoliose und resultierendem Spitzfuß links.



Abb. 8 und 9: Hände mit deutlicher Verkürzung von D1 und angedeuteter Klinodaktylie von D5. Füße mit deutlichem Hallux valgus und Verkürzung von D1 beidseits.

Patientin 2:

Die Patientin KB wurde am 19.6.1997 mit einem Gewicht von 3330 g, einer Körperlänge von 53 cm und einem Kopfumfang von 36 cm am errechneten Termin geboren. Zum Ende der Schwangerschaft bestand eine isthmo-zervikale Insuffizienz, die eine Zerklage notwendig machte. Die Eltern waren zum Zeitpunkt der Geburt beide 30 Jahre alt. Eine Hypoplasie der Großzehen fiel bei der Geburt auf, die Großzehen waren stark nach plantar flektiert. Die Daumen waren steif und standen opponiert, es bestand eine Klinodaktylie der Kleinfinger beidseits. Zur Behandlung der Daumenfehlstellung wurde der Patientin Krankengymnastik verordnet, die Zehen wurden unter der Diagnose einer orthopädischen Fehlstellung durch Schienung behandelt.

Im Alter von 3 Wochen trat eine Schwellung am Rücken des Säuglings auf, die im Alter von 4 Wochen bei Verdacht auf einen Tumor chirurgisch entfernt wurde. Im Verlauf bildete sich im Bereich der Operationsnarbe eine langsam fortschreitende Ossifikation ohne wesentliche Schwellung. Mit 9 Monaten wurde die Patientin an dieser Stelle biopsiert, worauf sich dort eine neue Ossifikation bildete. Die histologische Untersuchung der Gewebeprobe im Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Kiel, erbrachte keine eindeutige Diagnose. Die Zahn- und Kieferentwicklung verlief altersentsprechend. Alle empfohlenen Impfungen wurden regulär durchgeführt, es ergaben sich keine neuen Ossifikationen nach intramuskulären Injektionen. Weitere Erkrankungen sind nicht bekannt. In der Familie gibt es keine weiteren Fälle von Fibrodysplasia ossificans progressiva. Die Diagnose Fibrodysplasia ossificans progressiva wurde im Alter von 9 Monaten durch Dr. Schweinitz von der kinderchirurgischen Abteilung der Medizinischen Hochschule Hannover gestellt.

Bei der Patientin wurde die R206H-Mutation im *ACVR1*-Gen nachgewiesen (Prof. Dr. Mundlos, Charité, Berlin).

Bei der körperlichen Untersuchung im November 1999 ist die Patientin 2 Jahre und 5 Monate alt, 98 cm groß, wiegt 15 kg und hat einen Kopfumfang von 51 cm.

Kopf: An der Stirn besteht eine Ossifikation nach einem Sturz auf den Kopf beim laufen Lernen. Haarwuchs, Wimpern und Augenbrauen zeigen sich normal. Normale Mundöffnungsweite, es liegt keine Hörminderung vor.

Obere Extremitäten: Die Beweglichkeit des linken Armes ist leicht eingeschränkt. Beide Hände zeigen einen hypoplastischen Daumen, hypoplastische Endphalangen und eine Klinodaktylie der Kleinfinger.

Wirbelsäule: Die Beweglichkeit der Halswirbelsäule ist nach dorsal eingeschränkt. Auf dem Rücken imponiert eine gradartige Ossifikation über den thorakolumbalen Dornfortsätzen die nach Entfernung einer Ossifikation neu entstanden ist. Weiterhin besteht eine Ossifikation unter dem rechten Schulterblatt, die sich nach Biopsie einer Schwellung entwickelt hat. Eine Skoliose ist nicht vorhanden.

Untere Extremitäten: Die Hüft-, Knie- und Sprunggelenke sind frei beweglich, die Großzehen sind beidseits valgisch und hypoplastisch.

Abb. 10-14: Patientin 2



Abb. 10: Unauffällige Fazies.



Abb. 11: Rücken mit sichtbarer Spangenbildung und Narben nach Biopsien mit folgender erneuter Ossifikation.



Abb. 12-14: Fuß mit deutlicher Hypoplasie und valgischer Deviation der Großzehe und Hand mit Hypoplasie des Daumens und Klinodaktylie des Kleinfingers.

Patientin 3:

Patient IG wurde am 8.5.1980 nach zweieiiger Zwillingschwangerschaft 28 Tage vor dem errechneten Termin geboren. Zum Ende der Schwangerschaft bestand eine isthmo-zervikale Insuffizienz. Das Geburtsgewicht betrug 2600 g, die Körperlänge 47 cm, der Kopfumfang 34 cm. Die Eltern waren zum Zeitpunkt der Geburt 31 Jahre (Mutter) und 40 Jahre (Vater) alt. Bei Geburt wurde eine Hypoplasie der Großzehen und der Daumen beidseits diagnostiziert. Im Alter von 2 Jahren und 6 Monaten traten Schwellungen am Kopf und später eine Einsteifung der Halswirbelsäule auf. Die Diagnose einer Fibromatose wurde gestellt und eine Cortisontherapie eingeleitet. Weitere Schwellungen traten danach am rechten Arm und am Rücken auf.

Die zweieiige Zwillingschwester ist gesund.

Mit 13 Jahren erfolgten eine Appendektomie und eine Herniotomie bei einer rechtsseitigen Leistenhernie, daraufhin traten Ossifikationen im Bereich der Operationsnarben auf.

Im Alter von 20 Jahren entstanden Ossifikationen am rechten Knie und an beiden Hüften. Vor dem Beginn einer neuen Schwellung traten häufig Fieber und ein allgemeines Unwohlsein auf. Die üblichen Impfungen wurden regulär durchgeführt, auf intramuskuläre Injektionen folgten keine neuen Ossifikationen. Die Pubertät verlief normal, es besteht ein regelmäßiger Zyklus.

Bei der Patientin bestehen außerdem eine atopische Dermatitis und Allergien gegen Hausstaub, Milch, Katzenhaar, Pferdehaar und verschiedene Pollenarten. Weiterhin eine chronische Bronchitis.

Die Patientin lebt in einem Mehrpersonenhaushalt mit ihrer Familie und benötigt Hilfe beim Waschen und Ankleiden. Gehen und Treppensteigen ist ohne Hilfsmittel möglich. Die Schulausbildung erfolgte an einer Realschule und anschließend an einer höheren Handelsschule. Zurzeit macht die Patientin eine Ausbildung zur Bürokauffrau.

Eine körperliche Behinderung von 100% ist anerkannt.

In der Familie gibt es keine weiteren Fälle von Fibrodysplasia ossificans progressiva. Die Diagnose Fibrodysplasia ossificans progressiva wurde im Alter von ca. 3 Jahren von Dr. Bickel aus der Kinderklinik am Bürgerpark in Bremerhaven gestellt.

Bei der Patientin wurde die R206H-Mutation im *ACVR1*-Gen nachgewiesen (Prof. Dr. Mundlos, Charité, Berlin).

Bei der körperlichen Untersuchung im August 2000 ist die Patientin 20 Jahre alt, 154 cm groß, 60 kg schwer und hat einen Kopfumfang von 55 cm.

Kopf: Bei der Patientin besteht ein langsames Haarwachstum bei unauffälligen Augenbrauen und Haaren. Es besteht eine leichte Hörminderung rechtsseitig. Der Kiefer ist klein und schmal angelegt, es besteht ein Zahnschiefstand. Es wurden 4 Prämolare aufgrund von Karies entfernt. Die Beweglichkeit des Kiefergelenkes ist eingeschränkt, der maximale Abstand zwischen den Schneidezähnen beträgt 25 mm.

Obere Extremitäten: Die linke Schulter ist kaum beweglich, das rechte Schultergelenk ankylosiert. Das Ellbogengelenk links ist normal beweglich, das rechte weist eine Flexionskontraktur von $0^\circ/90^\circ/125^\circ$ auf. Nacken- und Schürzengriff sind aufgrund der Bewegungseinschränkung beider Arme nicht möglich. Hand- und Fingergelenke sind frei beweglich. Es besteht eine Hypoplasie der Daumen und eine Hypoplasie der Fingerendgelenke der Strahlen II und III beidseits, sowie eine Klinodaktylie der Kleinfinger.

Wirbelsäule: Die Halswirbelsäule ist vollkommen eingesteift. Die Brust- und Lendenwirbelsäule zeigt eine linkskonvexe Skoliose und LWS-Hyperlordose. Der minimale Finger-Boden-Abstand beträgt 45 cm.

Untere Extremitäten: Die Hüftgelenke sind beidseits leicht eingeschränkt beweglich. Beide Kniegelenke sind eingeschränkt beweglich, links Extension/Flexion $0^\circ/0^\circ/90^\circ$, rechts $0^\circ/15^\circ/90^\circ$. Es bestehen proximo-mediale Tibiaexostosen. Sprunggelenke und Zehengelenke sind beidseits nur eingeschränkt beweglich. Die Großzehen sind beidseits valgisch und hypoplastisch.

Abb. 15-22: Patientin 3



Abb. 15-17: Spärlicher Haarwuchs, Hände mit hypoplastischen Daumen und konisch zulaufenden Langfingern und Kleinfingerklinodaktylie; hypoplastische Großzehen.



Abb.18-20: Ganzkörperaufnahmen mit Deutlichwerden der Hyperlordose und thorako-lumbalen Skoliose sowie typischer Schulter-Armhaltung.

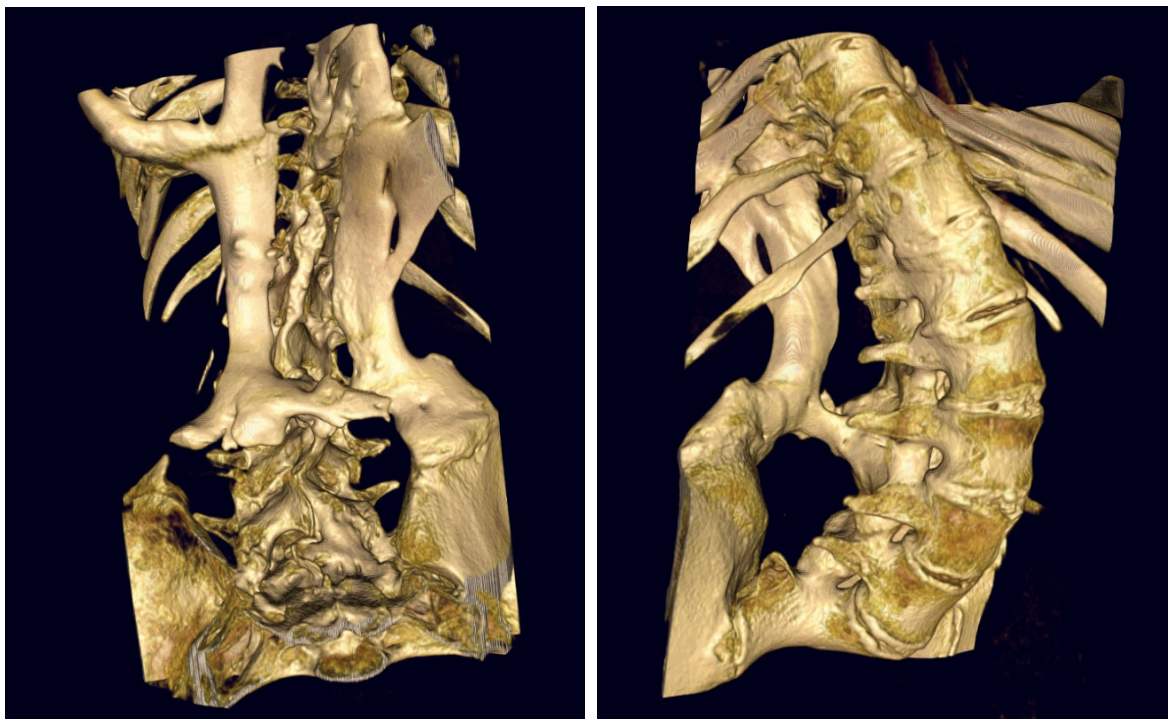


Abb. 21+22: 3D-Rekonstruktion eines CT der LWS von dorsal und rechts ventro-lateral mit Darstellung der Knochenspangen im subcutanen Gewebe der Lendenwirbelsäulenregion, paravertebral und zu den Beckenkämmen verlaufend.
(CT-Bilder: Radiologie Allg. Krankenhaus Hagen, Dr. Pickel)

Patient 4:

Der Patient DH wurde am 22.6.1982 in Russland termingerecht und spontan entbunden. Während der Schwangerschaft gab es keine Auffälligkeiten. Das Geburtsgewicht betrug 3100 g, die Körperlänge 52 cm, der Kopfumfang 35 cm. Die Eltern waren zum Zeitpunkt der Geburt beide 20 Jahre alt. Bei der Geburt wurde eine Hypoplasie der Großzehen beidseits festgestellt. Freies Laufen beherrschte DH im Alter von 16 Monaten. Erste Anzeichen für Ossifikationen entstanden im Alter von 3 Jahren und 4 Monaten, als bei dem Patienten nach einem Wespenstich im Nackenbereich eine bleibende Einschränkung der Halswirbelsäulenbeweglichkeit eintrat. Es folgten Schwellungen am Nacken rechts, am rechten Arm, später auch am linken Arm. Daraufhin wurde im Alter von 3,5 Jahren die Diagnose einer Myositis ossificans progressiva generalisata gestellt, eventuell nach einer in Russland durchgeführten Biopsie (zeitlicher Ablauf nicht mehr genau eruierbar).

Neue Schwellungen äußern sich durch Schmerzen, ansonsten zeigen sich keine Prodromi. Die Schübe treten ca. zweimal pro Jahr auf, in letzter Zeit in kürzeren Abständen. Behandelt wurde DH in Russland mit Kediphon (das Medikament ist mir nicht bekannt und in Datenbanken nicht auffindbar), allgemeinen Stärkungspräparaten und Krankengymnastik. Eine weitere Biopsie wurde im Alter von 19 Jahren in der neurologischen Universitätsklinik in Magdeburg durchgeführt, dort wurde die Diagnose FOP bestätigt. An den Entnahmestellen bildeten sich keine neuen heterotopen Ossifikationen. Die Schulausbildung erfolgte auf der Realschule. Danach keine weitere Ausbildung. Eine Behinderung ist zu 100% anerkannt. In der Familie sind keine weiteren Fälle von FOP bekannt. DH lebt mit seiner Familie zusammen in einem Mehrpersonenhaushalt, er braucht Hilfe bei der täglichen Hygiene inklusive Zähneputzen, Ankleiden, Essenszubereitung und Fortbewegung im Rollstuhl.

Eine molekulargenetische genetische Untersuchung im *ACVR1*-Gen erfolgte bisher nicht.

Bei der körperlichen Untersuchung im August 2002 ist DH 20 Jahre alt, 154 cm groß und 46 kg schwer. Der Kopfumfang beträgt 56 cm. Ein selbstständiges Stehen und Gehen ist kaum möglich. Die Fortbewegung erfolgt im Rollstuhl.

Kopf: Die Kieferbewegung ist stark eingeschränkt, der Zahn-Zahnabstand beträgt maximal 5 mm, bisher sind keine Zähne gezogen worden. Eine leichte Schwerhörigkeit besteht rechtsseitig. Die Augenbrauen sind rarefiziert.

Obere Extremitäten: Beide Schultern sind vollständig ankylosiert. Die Ellbogengelenke weisen eine Restbeweglichkeit von 0/120/150 Extension/Flexion auf. Die Handgelenke und Finger sind nahezu frei beweglich. Schürzen- und Nackengriff sind beidseits nicht vollständig möglich. Der Patient hat schlanke Finger mit hypoplastischen Daumen.

Wirbelsäule: Die HWS-Rotation weist eine geringe Restbeweglichkeit unter 5° auf. Es bestehen eine linkskonvexe Skoliose thorako-lumbal sowie deutliche Ossifikationen rechts und links am dorsalen Thorax.

Untere Extremitäten: Die Hüften beidseits sind in 120°-Stellung vollständig ankylosiert, die Kniegelenke haben einen Bewegungsumfang von links 0/60/100°, rechts 0/60/90°. Die Fußgelenke sind beidseits eingeschränkt beweglich, die Zehen sind, bis auf die hypoplastischen und valgischen Großzehen, frei beweglich.

Abb. 23-30: Patient 4



Abb. 23: Spärliche Augenbrauen.



Abb. 24+25: Hände mit Hypoplasie der Daumen.

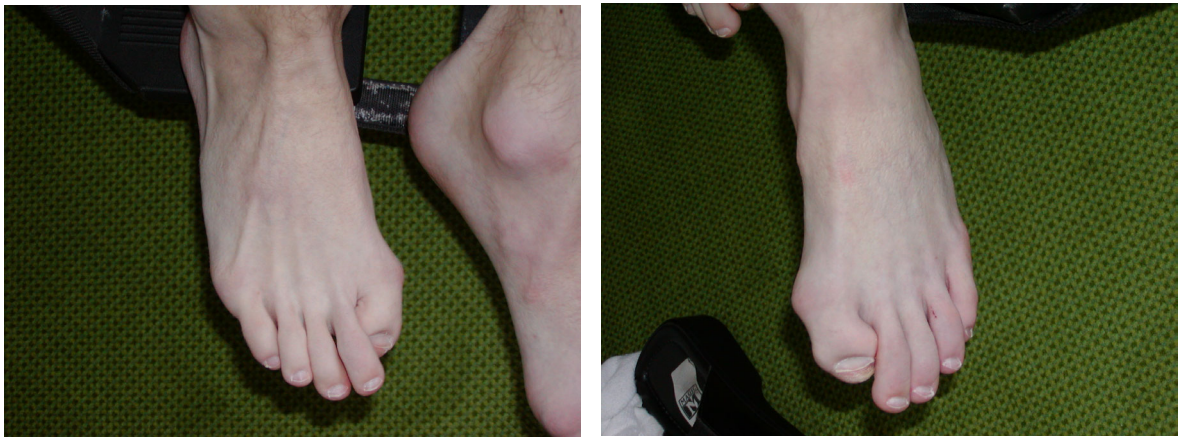


Abb. 26+27: Füße mit Hypoplasie und valgischer Deviation der Großzehen.



Abb. 28-30: Ganzkörperaufnahmen mit deutlich fixierter Schulter- und Armfehlhaltung und Ossifikationen auf dem Rücken. Hüft- und Kniebeugekontrakturen mit resultierendem Spitzfuß links, sowie globale Kyphosierung der Wirbelsäule.

Patientin 5:

Die Patientin BH wurde am 9.8.1976, 10 Tage vor dem errechneten Termin, per Sectio nach unauffälliger Schwangerschaft geboren. Das Geburtsgewicht betrug 3320 g, die Körperlänge 51 cm, der Kopfumfang 36 cm. Die Eltern waren zum Zeitpunkt der Geburt 22 (Mutter) und 24 Jahre (Vater) alt. Nach der Geburt waren keine Auffälligkeiten festzustellen, eine Hypoplasie der Großzehen oder Finger bestand nicht. Der Beginn der Sprachentwicklung erfolgte mit 9 Monaten, mit 14 Monaten war freies Gehen möglich. Im Alter von 8 Jahren und 5 Monaten trat eine Hüftbeugekontraktur linksseitig von 40° auf, ohne vorausgehendes Trauma oder Schwellungen. Im Alter von 9 Jahren erfolgten mehrere Operationen an der linken Hüfte, ebenso eine Hüftoperation im Alter von 12 Jahren. Mit 12 Jahren beginnende Einsteifung des rechten Kniegelenkes, mit 15 Jahren der rechten Hüfte. Operation einer Zyste am Kiefergelenk mit 21 Jahren. Postoperativ traten jeweils neue Ossifikationen sowohl an der Hüfte als auch am Kiefergelenk auf. Es bestehen Zahnstellungsanomalien. Es wurden alle empfohlenen Schutzimpfungen durchgeführt, nach einer i.m. Injektion trat eine Ossifikation im rechten Kniegelenk auf. Ansonsten liegt ein schubweiser Verlauf der Erkrankung mit teilweise einigen Jahren Latenzzeit vor. Die Patientin hat eine beidseitige Hörminderung und trägt Hörgeräte. Sie berichtet von einem unauffälligen Pubertätsverlauf und regelmäßigem Zyklus.

Durchgeführte Therapien beschränkten sich auf Krankengymnastik und Massagen. Über einige Monate wurde eine regelmäßige Einnahme von Acetylsalicylsäure-Präparaten durchgeführt ohne, bezogen auf die Ossifikationen, spürbare Folgen. Eine Chromosomenanalyse im Institut für Humangenetik, Münster (1989) erbrachte einen unauffälligen Befund. Des Weiteren wurde aufgrund von hyper- und hypopigmentierten Arealen der Haut der Verdacht auf ein Ito-Syndrom (Hypomelanose) gestellt. Anfänglich erfolgte die Diagnose einer psychogenen Gangstörung. Bisher kein Auftreten von Malignomen. Die Diagnose FOP wurde im Alter von 8 Jahren und 5 Monaten in der orthopädischen Universitätsklinik in Münster gestellt. Die Schulausbildung erfolgte bis einschließlich der Sekundarstufe II, anschließend Lehramtsstudium für Primarstufe. Eine Behinderung von 80% ist anerkannt. In der Familie gibt es keine weiteren Fälle von FOP. Die Patientin lebt und

versorgt sich alleine, Gehen und Treppensteigen ist ohne Hilfsmittel möglich, Sitzen kontrakturbedingt erschwert.

Bei der Patientin konnte bisher **keine** Mutation im *ACVR1*-Gen nachgewiesen werden (Prof. Dr. Mundlos, Charité, Berlin).

Zum Zeitpunkt der Untersuchung im November 1999 ist BH 23 Jahre alt, 170 cm groß und 52 kg schwer, der Kopfumfang beträgt 57 cm.

Kopf: Der Haarstatus samt Augenbrauen ist unauffällig und zeigt eine normale Dichte. Unauffällige Ohrmuschelung, die Patientin trägt bei Schwerhörigkeit seit dem 14. Lebensjahr auf beiden Seiten Hörgeräte.

Auffallend ist zudem eine heisere Stimme, die laut der Patientin schon immer vorlag. Der maximale Zahn-Zahn-Abstand beträgt 3 mm, zur Vorbereitung einer kieferorthopädischen Behandlung mittels Zahnsperre bei Zahnstellungsanomalien wurden mehrere Zähne gezogen.

Obere Extremitäten: Die Beweglichkeit beider Schultern ist nur gering eingeschränkt. Nacken- und Schürzengriff sind beidseits möglich, ebenso eine freie Beweglichkeit beider Ellenbogen-, Hand und aller Fingergelenke. Die Hände weisen keine Dysplasien auf.

Wirbelsäule: Die HWS ist mäßig bewegungseingeschränkt. Die Brust- und Lendenwirbelsäule zeigen eine thorakal rechtskonvexe und lumbal linkskonvexe Skoliose. Umschriebene Schwellungen und Ossifikationen sind am gesamten Körper nicht zu verzeichnen. Minimaler Finger-Boden-Abstand 50 cm

Untere Extremitäten: Die Hüftbeweglichkeit ist beidseits deutlich eingeschränkt, das rechte Knie zeigt nur eine geringe Bewegungseinschränkung, das linke Knie mit Ex/Flex 0/10/45° ist deutlich eingeschränkt. Die Sprunggelenke sind leicht eingeschränkt beweglich. An den Füßen besteht beidseits nur ein leichter Hallux valgus. Die Zehengelenke sind frei beweglich.

Abb. 31-37: Patientin 5

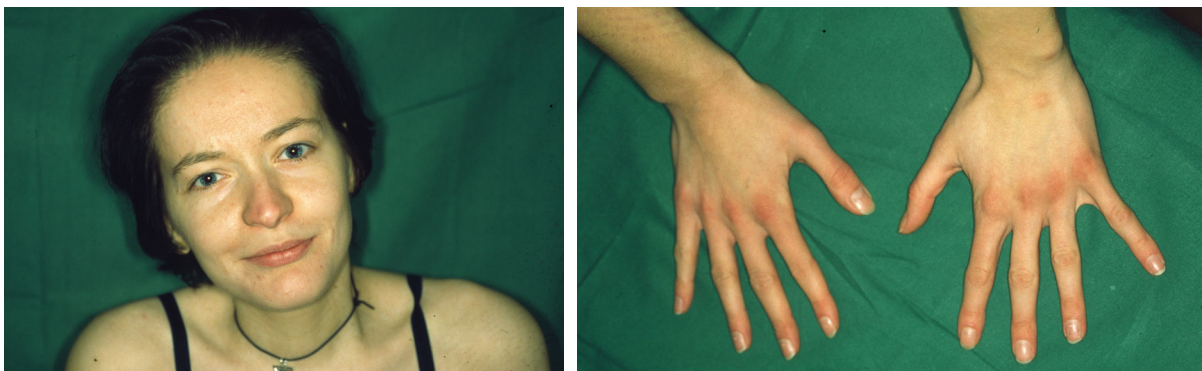


Abb. 31+32: Unauffälliges Gesicht, schlanke Hände ohne Dysplasien.



Abb. 33+34: Nur angedeuteter Hallux valgus; kontrakter Spitzfuß links.

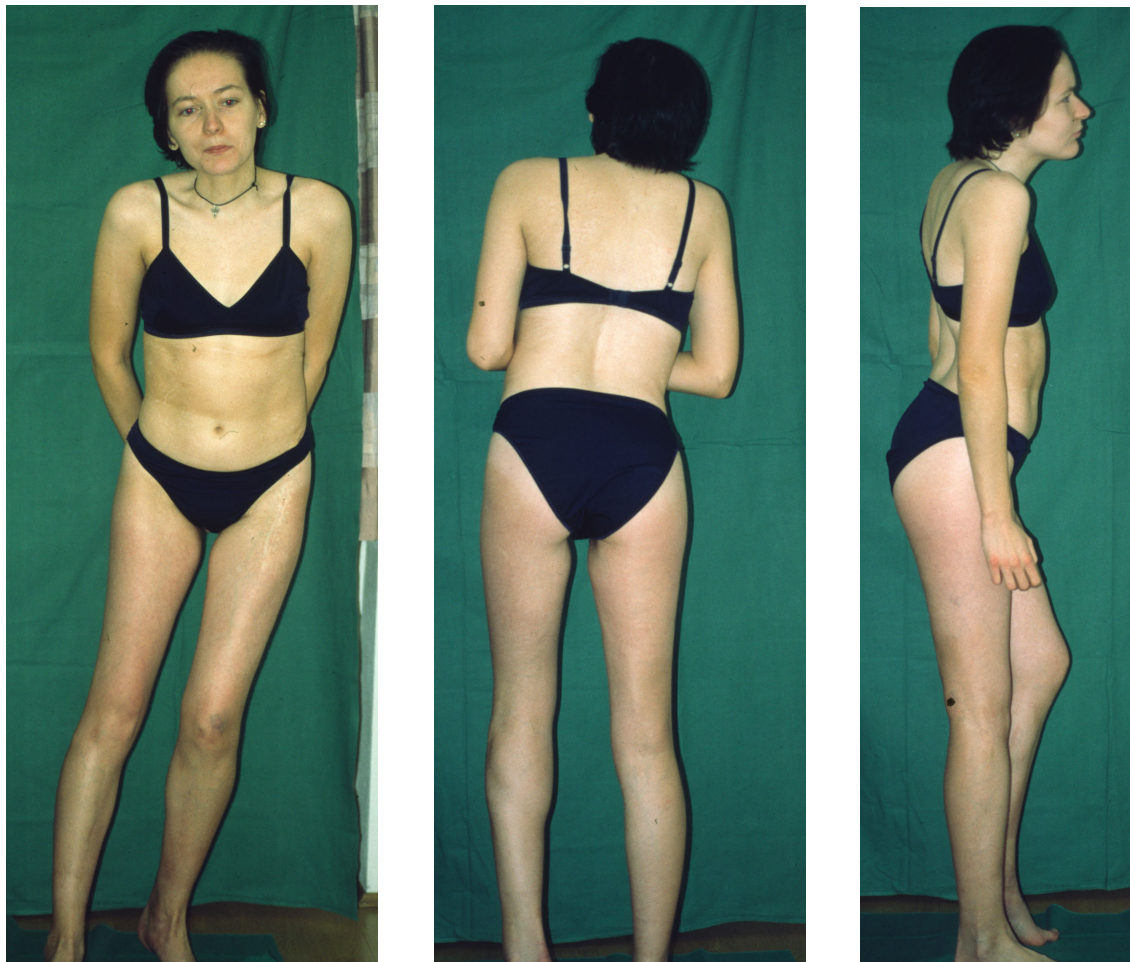


Abb. 35-37: Ganzkörperaufnahmen mit Beckenschiefstand und Verlagerung des Körperschwerpunktes sowie Spitzfuß links.

Patient 6:

Patient RH wurde am 13.5.1967 nach unauffälliger Schwangerschaft spontan entbunden. Die Eltern waren zum Zeitpunkt der Geburt 21 (Mutter) und 29 Jahre (Vater) alt. Die Geburtsmaße sind dem Patienten nicht bekannt. Eine Hypoplasie und Valgusdeformität der Großzehen fiel bei Geburt auf. Erste Anzeichen für FOP zeigten sich im Alter von 4 Jahren, als Schwellungen am Hals auftraten. Diese wurden zunächst als Parotitis fehldiagnostiziert. Weitere Schwellungen traten dann am Kopf nach einem Sturz, am Hals, über die Schultern und bis zum Rücken auf, dies etwa bis zum 10. Lebensjahr. Weitere Schwellungen mit Einsteifungen am rechten Arm entstanden im Alter von 19 Jahren und am linken Arm im Alter von 28 Jahren. Neue Ossifikationen äußern sich durch geringe Schmerzen aber deutliche Schwellungen/Ödeme. Die Schwellungen am Kopf wurden exzidiert, zeigten aber anschließend keine neuen Ossifikationen. Die Erkrankung verläuft schubweise, bis zum 10. Lebensjahr mit recht hoher Frequenz, danach ist nur etwa alle 9 Jahre ein schubweises Fortschreiten erkennbar. Durchgeführte Therapien erfolgten mit Bisphosphonaten über einige Jahre sowie mit „wachstumshemmenden Medikamenten“, die der Patient aber nicht näher bezeichnen kann, sowie einer kurzzeitigen Kortikoid-Medikation. Wesentliche Therapieerfolge ließen sich aber darunter nicht verzeichnen. Der Versuch einer Narkosemobilisation des Kiefers und einer Sehnenresektion am rechten Ellenbogen zur Kontrakturbehandlung blieb ohne bleibende Beweglichkeitsverbesserung. Die Diagnose FOP wurde im Alter von 4 Jahren durch den Chefarzt des Kreiskrankenhauses Ansbach, Dr. Malcher, in Kooperation mit einem Schweizer Arzt gestellt, nachdem zwei Operationen am Hals jeweils neue Ossifikationen zur Folge hatten. Die Schulausbildung erfolgte bis zur mittleren Reife, danach Ausbildung zum Bürokaufmann, seit April 1996 ist RH berentet. Es besteht eine MdE von 100%. In der Familie gibt es keine weiteren Fälle von FOP. Der Patient lebt alleine, er wird täglich einmal von einem Pflegedienst betreut, der ihm beim Waschen und Anziehen hilft. Selbstständiges Gehen und Treppensteigen ist möglich.

Bei dem Patienten wurde die R206H-Mutation im *ACVR1*-Gen nachgewiesen (Prof. Dr. Mundlos, Charité, Berlin).

Bei der körperlichen Untersuchung im November 1999 hat RH eine Körpergröße von 177cm bei 61 kg Körpergewicht. Er ist 32 Jahre alt.

Kopf: Spärlicher, dünner Haarwuchs, Stirnglatze, keine Augenbrauen. Zahn-Zahn-Abstand bei maximal geöffnetem Mund 8 mm, Essen ist durch eine rechtsseitige Zahnücke möglich. Zahnschiefstand bei eng stehenden Zähnen. Leichte Hörminderung rechtsseitig, Lungenvitalkapazität von 2,8 Litern.

Obere Extremitäten: Rechtes Schulter- und Ellenbogengelenk sind in Neutralposition ankylosiert, die linke Schulter ist ankylosiert in einer Anteversion von 10° und Abduktion von 30°. Rechter Ellenbogen deutlich bewegungseingeschränkt, der linke Ellenbogen hat ein Bewegungsausmaß von Ex/Flex 85°/0°/140°. Die Handgelenke und Finger sind beidseits nahezu frei beweglich, der Daumen ist beidseits verkürzt, es besteht eine Klinodaktylie am Kleinfinger linksseitig.

Wirbelsäule: Die HWS ist vollkommen eingesteift. Es bestehen deutlich tast- und sichtbare Ossifikationen beidseits am Hals ventral. Es liegt eine rechtskonvexe thorako-lumbale Skoliose vor, Ossifikationen bestehen beidseits dorso-thorakal bis lumbal parallel zur Wirbelsäule, rechts mehr als links.

Untere Extremitäten: Beide Hüftgelenke sind dysplastisch angelegt und deutlich bewegungseingeschränkt. Die Kniegelenke, Sprunggelenke und Zehen sind leicht eingeschränkt beweglich. Es bestehen Ossifikationen am rechten medialen Knie und Sprunggelenk. Es liegt eine Verkürzung und Valgusstellung der Großzehen beidseits vor.

Abb. 38-44: Patient 6



Abb. 38+39: Gesicht mit spärlichen Augenbrauen und Haupthaar, Füße mit hypoplastischen und valgischen Großzehen.



Abb. 40+41: Hände mit Hypoplasie der Daumen und Klinodaktylie der Kleinfinger.

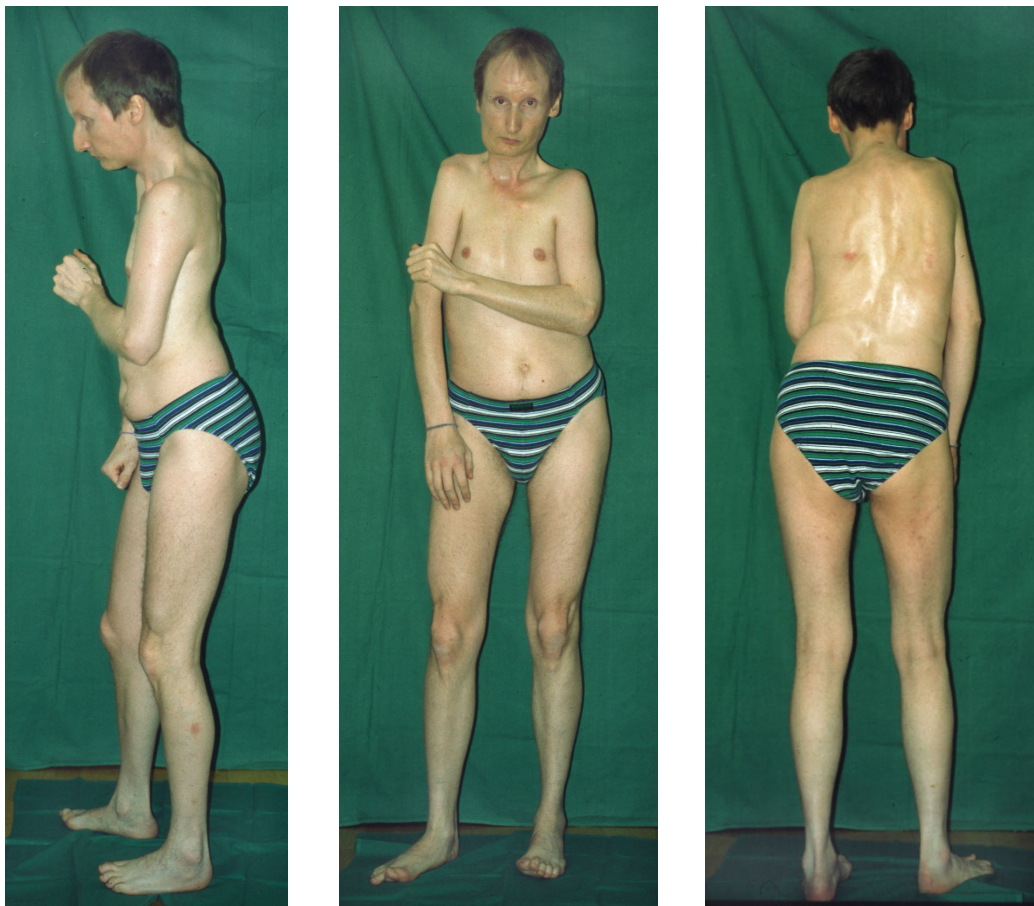


Abb. 42-44: Ganzkörperaufnahmen mit sichtbarer Knochenspangenbildung auf dem Rücken bei nur gering rechtskonvexer Skoliose. Beugekontraktur des linken Ellbogens.

Patientin 7:

Die Patientin AJ wurde am 6.6.1967 nach unauffälliger Schwangerschaft 8 Tage nach dem errechneten Termin spontan entbunden. Die Eltern waren zum Geburtszeitpunkt 35 (Mutter) und 40 Jahre (Vater) alt. Das Geburtsgewicht betrug 3750 g, Körperlänge 54 cm, Kopfumfang 35 cm. Beginn der Sprachentwicklung mit 18 Monaten, freies Laufen ebenfalls mit 18 Monaten möglich. Bei Geburt fiel eine beidseitig ausgeprägte Hypoplasie der Großzehen auf.

Erste Schwellungen traten dann im Alter von 11 Jahren zunächst an der linken Schulter auf, danach auch an der BWS. Bei beschriebener Hüftdysplasie erfolgte im Oktober 1978 eine Hüft-Operation, im Januar 1979 eine Schulter-Operation links. Mit 12 Jahren wurde wegen des Verdachts auf einen bösartigen Tumor, den die Patientin leider nicht genauer spezifizieren kann, eine Biopsie und eine anschließende Chemotherapie durchgeführt, die zu einer Myokardschädigung mit resultierender Herzinsuffizienz führte. Histologische Ergebnisse der Biopsie liegen nicht mehr vor.

Weitere medikamentöse Therapien wurden nicht durchgeführt.

1989 trat eine Humerusfraktur auf, die in Narkose reponiert werden musste, 1998 wurde ein gutartiger Tumor hinter dem rechten Ohr entfernt. Die Zahnentwicklung verlief regelrecht, nach einer lokalen Betäubung beim Zahnarzt entstand eine Einsteifung des Kiefergelenkes.

Die empfohlenen Impfungen wurden durchgeführt, nach intramuskulären Injektionen kam es zu Ossifikationen im Oberschenkel. Die Pubertät verlief verzögert, es besteht nun ein unregelmäßiger Zyklus. Bisher kein Auftreten von Malignomen. Die Patientin berichtet, dass sie mehrfach Thrombosen gehabt habe.

Zum Untersuchungszeitpunkt seien schon seit ca. 12-15 Jahren keine neuen Schübe mehr aufgetreten, der letzte Schub sei etwa mit 22 Jahren gewesen, nun bestehe ein gleichmäßiger Krankheitsverlauf.

Die Diagnose FOP wurde im Alter von 13 Jahren von Prof. Lenz und Prof. Ritter, Universitätsklinikum Münster, gestellt.

Die Schulausbildung erfolgte bis zur mittleren Reife, danach keine weitere Ausbildung oder Berufsausübung. AJ lebt mit ihren Eltern in einem Einfamilienhaus. Sie ist nicht geh- oder stehfähig und benutzt einen Spezialrollstuhl zum Liegen und Fortbewegen. Eine Behinderung von 100% ist anerkannt, die Patientin ist in

Pflegestufe 3 eingestuft. Sie benötigt eine komplette pflegerische Versorgung. AJ hat 2 Geschwister, die gesund sind, es gibt keine familiären Fälle von FOP.

Am 1.4.2005 verstarb die Patientin im Alter von 37 Jahren an einer Pneumonie.

Bei der Patientin wurde die R206H-Mutation im *ACVR1*-Gen nachgewiesen (Prof. Dr. Mundlos, Charité, Berlin).

Zum Untersuchungszeitpunkt im Mai 2000 ist die Patientin 32 Jahre alt, die Körpergröße beträgt 170 cm, 54 kg Körpergewicht, Kopfumfang 55 cm.

Kopf: Der Haarwuchs ist eher spärlich, es besteht seit 3-4 Jahren eine Psoriasis.

Das Kiefergelenk ist ankylosiert, Zahn-Zahn-Abstand 0 mm, eine Schneidezahnprothese kann zum Essen und zur Mundpflege entfernt werden. Eine zahnärztliche Versorgung ist nicht möglich. Es bestehen keine Hör- oder Sehstörungen.

Obere Extremitäten: Die rechte Schulter ist in Neutralstellung ankylosiert, die linke mit Anteversion und Elevation von 0/0/40° stark eingeschränkt beweglich. Das rechte Ellenbogengelenk ist in 40° Flexion nahezu ankylosiert, das linke Ellenbogengelenk frei beweglich. Die linke Hand kann zum Mund geführt werden. Die Hand- und Fingergelenke sind beidseits frei beweglich. Beide Daumen sind hypoplastisch angelegt, es liegt eine konische Fingerform von DII-DIV beidseits vor.

Wirbelsäule: Die HWS weist nur eine minimale Restbeweglichkeit auf, rechts dorsal von thorakal bis lumbal besteht eine flächige Knochenspanne bei rechtskonvexer Skoliose. Links dorsal über der Scapula besteht eine starke Vernarbung nach der Schulter-OP.

Untere Extremitäten: Beide Hüft- und Kniegelenke sind in Liegestellung ankylosiert, fixierte Spitzfußstellung beidseits. Ventral der linken Hüfte liegt eine deutliche Ossifikation, die nach der Hüft-OP aufgetreten ist. Zehen des rechten Fußes normal, links deutlich eingeschränkt beweglich. Beide Großzehen sind valgisch und hypoplastisch, DIII des linken Fußes liegt varisch über DII.

Abb. 45-50: Patientin 7



Abb. 45+46: Gesicht mit rarefizierten Augenbrauen und dünnem Haupthaar, Füße mit Großzehenhypoplasie und weiteren Zehendeformationen.



Abb. 47+48: Deutliche Daumenhypoplasie und leichte Klinodaktylie der Kleinfinger.



Abb. 49+50: Starke rechtskonvexe Globalskoliose und Narbe nach Entfernung einer Ossifikation im Schulterblattbereich. Pat. ist nicht alleine stehfähig.

Patient 8:

AK wurde am 12.10.1985 nach unauffälliger Geburt spontan kurz nach dem errechneten Termin von einer 25-jährigen Mutter entbunden, der Vater war zum Zeitpunkt der Geburt 22 Jahre alt. Geburtsgewicht von 3240 g bei 52 cm Körperlänge und 36,8 cm Kopfumfang. AK hat keine Geschwister. Die Eltern berichten, dass bei Geburt eine Hypoplasie der Großzehen vorgelegen habe, der aber keine Bedeutung beigemessen worden wäre.

Freies Laufen beherrschte der Patient im Alter von 12 Monaten. Erste Anzeichen für FOP entstanden im Alter von 4 Jahren und 2 Monaten, als sich Schwellungen in der Nackenregion bildeten, die sich anschließend auf die Schultern und den Rücken ausbreiteten. Weitere Schwellungen folgten am Oberschenkel rechts sowie in der Kniekehle links. Neue Schübe, die recht unterschiedlicher Dauer sein können, äußern sich durch Schmerzen in der betroffenen Region.

Die Zahnentwicklung zeigte verlagerte Weisheitszähne, war aber ansonsten unauffällig. Die empfohlenen Impfungen wurden teilweise auch intramuskulär verabreicht, darunter zeigten sich keine neuen Ossifikationen. Bisher bestehen keine Malignome. In der linken Achsel erfolgte eine Sehnendurchtrennung und abduzierende Lagerung, postoperativ entstand eine völlige Einsteifung der linken Schulter. Die Schulausbildung erfolgte bis zum Untersuchungszeitpunkt auf dem Progymnasium, in dessen 8. Klasse sich AK befindet. Er lebt bei seinen Eltern. Er ist selbstständig mobil, kann eingeschränkt Tischtennis und Tennis spielen. Gehen ist etwa 15 min lang ohne Pause möglich. Treppensteigen ist möglich, beim Sitzen ist aufgrund einer eingeschränkten Knieflexion erhöhte Beinfreiheit notwendig. Der Großvater väterlicherseits habe verkürzte Finger gehabt, FOP sei bei ihm aber nicht bekannt gewesen, auch in der weiteren Familie sind keine Fälle von FOP bekannt.

Die Diagnose FOP wurde von dem Endokrinologen Prof. Haas aus Basel in Zusammenarbeit mit Kollegen des Kinderspitals gestellt, nachdem zunächst eine Lipoblastomatose nach Entnahme einer Biopsie aus dem Nacken und der Schulter diagnostiziert worden war. Unter der Diagnose FOP erfolgte über 6 Jahre eine Therapie mit Bisphosphonaten (Ostac®, Wirkstoff Clodronsäure), auch darunter entstanden weitere Ossifikationen.

Bei dem Patienten wurde die R206H-Mutation im *ACVR1*-Gen nachgewiesen (Prof. Dr. Mundlos, Charité, Berlin).

Bei der körperlichen Untersuchung im November 1999 ist AK 14 Jahre alt, 173 cm groß, 43 kg schwer und hat einen Kopfumfang von 57 cm.

Kopf: Hör- oder Visusminderung bestehen nicht. Der Haarwuchs und die Augenbrauen sind unauffällig. Der Mund kann weit geöffnet werden.

Obere Extremitäten: Die Schulterbeweglichkeit rechts ist deutlich eingeschränkt. Die linke Schulter ist in Neutralstellung nahezu ankylosiert, Abduktion bis 30° ist möglich. Es liegen Ossifikationen der rechten und linken dorsalen Schulter vor. Die Ellenbogengelenke sind rechts mit Ex/Flex 10/0/50° und links mit 10/0/70° deutlich eingeschränkt beweglich. Die Handgelenke sind beidseits frei beweglich, der Patient hat dünne Finger, hypoplastische Daumen beidseits und im rechten Interphalangealgelenk von DI eine 90°-Flexionskontraktur. Weiterhin besteht eine Klinodaktylie des dritten und fünften Strahls der Hand.

Wirbelsäule: Die HWS ist nur leicht bewegungseingeschränkt, kleinere Ossifikationen befinden sich im Nacken. Die Beweglichkeit der Brust und Lendenwirbelsäule ist stark eingeschränkt mit einer Restflexion von ca. 10° nach ventral. Es besteht eine thorako-lumbale rechtskonvexe Skoliose. Deutliche Knochenspangebildung im thorako-lumbalen Übergang beidseits und links ventro-thorakal.

Untere Extremitäten: Das rechte Hüftgelenk ist sehr stark, das linke nur leicht eingeschränkt beweglich. Ossifikationen bestehen an den medialseitigen Oberschenkeln und gluteal links. Das rechte Kniegelenk ist in 0° ankylosiert, links zeigt sich ein Bewegungsumfang von Ex/Flex 0/0/90° bei beidseits valgischen Beinachsen. Es bestehen Ossifikation in der linken Kniekehle. Die Sprunggelenke sind beidseits deutlich eingeschränkt, die Zehen rechts frei beweglich, links ist die Großzehe im Grundgelenk eingesteift, eventuell reaktiv auf die Überlastung durch den bestehenden Spitzfuß.

Abb. 51-56: Patient 8



Abb. 51+52: Unauffällige Fazies, Hände mit rechts beugekontraktem, hypoplastischen Daumen bds. und Klinodaktylien.



Abb. 53+54: Rücken mit enormer Knochenspangenbildung und protrahierten Schultern, Füße mit allenfalls geringer Deviation der Großzehen und Spitzfuß links.



Abb. 55+56: Ganzkörperaufnahmen mit deutlicher rechtskonvexer Skoliose, schmalem Schultergürtel und Thorax, sowie Beckenschiefstand und resultierendem Spitzfuß links.

Patient 9:

Patient HL wurde am 1.4.1965 nach unauffälliger Schwangerschaft am Termin entbunden, die Mutter war 29, der Vater 35 Jahre alt. HL hat 5 ältere Geschwister. Das Geburtsgewicht betrug 3500 g, die Körperlänge 52 cm. Eine Hypoplasie der Großzehen wurde bei der Geburt festgestellt.

Beginn der Sprachentwicklung mit 12 Monaten, freies Gehen mit 19 Monaten möglich. Größere Schwellungen traten nach einem Sturz von der Treppe im Alter von 3 ¼ Jahren zunächst an der LWS auf, später auch an der BWS. Weitere Schwellungen an den Schultern und am rechten Ellenbogen im Alter von 5,5 Jahren. Im Alter von 10 Jahren erfolgte eine Operation am rechten Schulterblatt zur Entfernung eines vermuteten Tumors, postoperativ entstanden neue Ossifikationen und neue Schwellungen am Nacken. Eine Biopsie wurde in der chirurgischen Universitätsklinik der Universität Schleswig-Holstein in Kiel durchgeführt, die Diagnose des Institutes für Pathologie, ebenfalls Universitätsklinikum Kiel, lautete juvenile Fibromatose.

Bis zum Alter von 14-15 Jahren war bei dem Patienten eine gute Mobilität vorhanden, er konnte bis zu diesem Alter noch Rad fahren und reiten. Bis zum 31. Lebensjahr zeigte sich ein schubweiser Verlauf von FOP, seitdem eher schleichende Progression. Die Schübe traten etwa alle 7-8 Monate mit einer Dauer von 4-8 Wochen auf. Neue Schwellungen entstehen ohne Prodromi, aber mit Schmerzen, die mit Diclofenac oder Aspirin therapiert wurden. Über mehrere Jahre erfolgte eine medikamentöse Therapie mit Bisphosphonaten (Etidronat) in Dosierungen von 100-150 mg /Tag. Hierunter zeigte sich keine Besserung oder Verlangsamung der Erkrankung.

Es besteht keine Hörminderung, seit 1992 ist eine Kurzsichtigkeit bekannt, die durch eine Brille mit beidseits 1,5 Dioptrien ausgeglichen wird.

Die Zahnentwicklung verlief unauffällig, nach einer intramuskulären Lokalanästhesie beim Zahnarzt entstand eine Einsteifung des Kiefergelenkes, sodass am Unterkiefer alle vorderen Zähne in Vollnarkose gezogen werden mussten, um eine Mundöffnung zu erhalten. Der maximale Abstand zwischen unterer Gaumenleiste und oberen Schneidezähnen beträgt 15 mm. Ebenso wurden die oberen Schneidezähne gezogen und eine Brücke eingesetzt. Die Durchführung aller empfohlenen Impfungen erfolgte, nach intramuskulären Injektionen traten neue Ossifikationen auf.

Bisher traten keine Malignome auf. Ein bei Geburt vorliegender Ventrikel-Septum-Defekt heilte im Verlauf spontan aus.

Die Diagnose FOP wurde im Alter von 5 Jahren durch Prof. Dr. Wiedemann, Universitätskinderklinik Kiel, gestellt.

Die Schulausbildung erfolgte auf der Hauptschule, danach Arbeit in einem Behindertenwerk. Seit 1997/98 ist HL berentet.

In der Familie gibt es keine weiteren Fälle von FOP.

Die tägliche Versorgung erledigt HL, der alleine wohnt, selber. Lediglich beim Einkaufen und Putzen ist Hilfe notwendig und wird durch die Mutter geleistet. Eine Behinderung von 100% ist anerkannt. HL ist selbstständig mobil, Treppen steigen erfolgt im Nachziehschritt, Sitzen auf einem normalen Stuhl ist möglich.

Bei dem Patienten wurde die R206H-Mutation im *ACVR1*-Gen nachgewiesen (Prof. Dr. Mundlos, Charité, Berlin).

Bei der körperlichen Untersuchung im August 2001, im Alter von 36 Jahren, besteht eine Körpergröße von 178 cm und ein Körpergewicht von 44 kg bei äußerst kachektischem Habitus.

Kopf: Stirnglatze, deutliche Gesichtasymmetrie, maximaler Abstand Gaumenleiste-Schneidezähne 15mm. Augenbrauen und Haarwachstum unauffällig.

Obere Extremitäten: Beide Schultern sind in 10° Abduktion ankylosiert. Schürzen- und Nackengriff sind nicht durchführbar, die linke Hand kann bis zur Schläfe geführt werden. Das linke Ellenbogengelenk hat eine Ex/Flex von 0/0/120°, das rechte von 0/100/120°. Beide Handgelenke sind frei beweglich, ebenso die Finger. Es besteht eine geringe Hypoplasie der Daumen und eine Klinodaktylie der Kleinfinger beidseits.

Wirbelsäule: Die HWS weist eine Restbeweglichkeit von ca. 5° in alle Bewegungsrichtungen auf. Die BWS und LWS zeigen eine thorako-lumbale, rechtskonvexe Skoliose mit axialer Knochenspangenbildung lumbal, die Wirbelsäule weist im thorakalen und lumbalen Bereich keine Restbeweglichkeit auf.

Operationsnarbe rechts scapulär, links vergrößerte, rechts verkleinerte Scapula.

Untere Extremitäten: Beide Hüften sind mit einem Bewegungsumfang von ca. 10° in 10° Flexion nahezu ankylosiert. Das linke Knie zeigt eine Ex/Flex von 0/0/120°, das rechte von 0/0/90°. Beide Sprunggelenke stehen in Spitzfußstellung, links nahezu ankylosiert, rechts mit noch guter Beweglichkeit, wobei hier zum Ausgleich

des linken Fußes eine Spitzfußstellung eingenommen wird. Die Großzehen sind bewegungseingeschränkt, valgisch und hypoplastisch, die übrigen Zehen sind gut beweglich.

Abb. 57-62: Patient 9



Abb. 57: Deutlich asymmetrische Fazies.



Abb. 59: Deutlich kontrakter Spitzfuß mit Hypoplasie und Valgus der Großzehen.

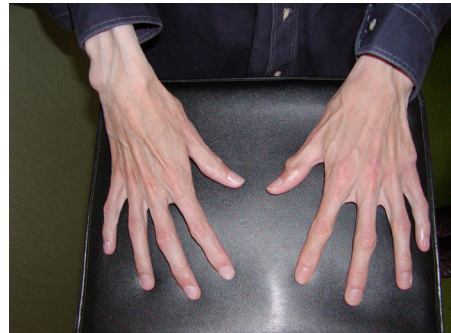


Abb. 58: Gering verkürzte Daumen, aber deutliche Klinodaktylie von D5.

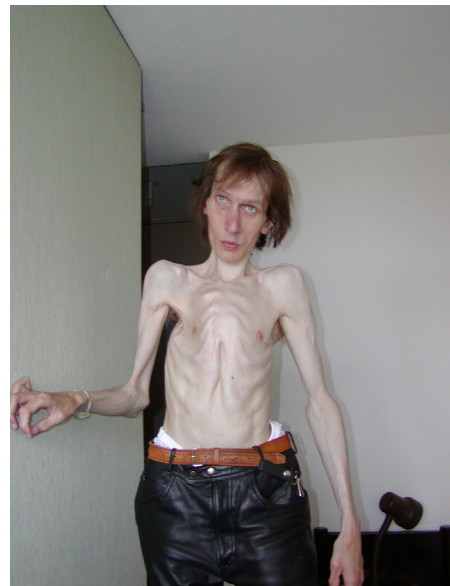


Abb. 60: Kachektischer Habitus, schmale Schultern und fast eingesteifter Ellenbogen rechts.



Abb. 61: Rücken mit Zustand nach OP an der rechten Scapula bei Verdacht auf Fibromatose.



Abb. 62: Detailaufnahme der rechten Scapularegion.

Patientin 10:

Die Patientin MM wurde am 26.12.1983 mit einem Gewicht von 3460g, einer Körperlänge von 53 cm und einem Kopfumfang von 35 cm am errechneten Termin geboren. Ab der 31. SSW bestanden frühzeitige Wehen, die durch eine orale Tokolyse behandelt wurden. Die Eltern waren zum Zeitpunkt der Geburt 31 (Mutter) und 30 Jahre (Vater) alt. Die Patientin hat eine 2 Jahre ältere Schwester. Bei der Geburt wurde eine beidseitige Hypoplasie der Großzehen mit valgischer Deviation festgestellt. Mit 9 Monaten erfolgte eine Sehnenplastik zur Korrektur des Hallux valgus et flexus. Sitzen wurde im Alter von 10 Monaten, freies Laufen mit etwa 18 Monaten erlernt.

Familiär kommt ein Hallux valgus gehäuft vor, (Vater, Großmutter und deren Schwester). In der Familie ist jedoch keine weitere FOP-Erkrankung bekannt. Das erste Anzeichen von FOP zeigte sich im Alter von 7,5 Jahren nach einer Verbrennung von Knie, Unterschenkel und Händen. Es entstand eine massive Schwellung im Nacken, die sich nach einigen Tagen zurückbildete und zwei knotige Verhärtungen hinterließ. Die Diagnose der tumorösen Strukturen nach Biopsie lautete aggressive Fibromatose. Es erfolgte eine Tumoresektion an der rechten Schulter und am Rücken, im selben Jahr auch noch linksseitig an Schulter und Rücken. Weiterhin dann eine Entfernung eines Rezidivs an der rechten Rückenseite und am Nacken. Über 4 Monate Durchführung einer Chemotherapie unter der Diagnose aggressive Fibromatose vom Desmoid-Typ (Durchführung von 2 Zyklen einer Chemotherapie nach dem AC/VA C Schema und ein weiteres Mal mit Carboplatin, VP16, Vincristin und Iphosphamid). Darunter zeigte sich eine weitere Progression der Erkrankung. Im Alter von fast 8 Jahren wurde eine Radiotherapie bei neuen Schwellungen im Nackenbereich durchgeführt, anschließend zeigte sich eine schnelle Verknöcherung. Nach Zunahme der Ossifikationen und Diagnose einer FOP erfolgte eine medikamentöse Therapie mit Bisphosphonaten (Didronel), Prednison und Indometacin über 2 Jahre, jedoch erfolgte die Einnahme nur bei einem akuten Schub. Hierunter zeigte sich keine deutliche Beeinflussung des Krankheitsverlaufes, allenfalls eine geringe Verlangsamung. Im Alter von 11-13 Jahren war die Intensität der Krankheitsschübe abnehmend, es zeigten sich nur kleinere Verknöcherungen an Beckenkamm und Rücken. Im Pubertätsalter entstanden weitere Ossifikationen im Bereich von Becken bis Knie. Die Erkrankung verläuft schubweise und

unregelmäßig, ein Schub dauert bis zu einer Woche, nur selten länger. Neue Schübe werden von Fieber und lokaler Überwärmung begleitet. Nach Verletzungen im Kopfbereich und auch nach zahnärztlichen Eingriffen und Injektionen zeigten sich bisher keine neuen Verknöcherungen. Der Zahnwechsel lief verzögert ab, im Alter von 16 Jahren hat MM noch 3 Milchzähne im oberen Schneidezahnbereich. Es fehlt im Oberkiefer jeweils der zweite bleibende Schneidezahn. Die empfohlenen Impfungen wurden verabreicht, auch intramuskulär, darunter zeigten sich keine neuen Ossifikationen. An weiteren Erkrankungen besteht eine allergische saisonale Konjunktivitis. Bei akuten Schüben nimmt die Patientin Ibuprofen, Prednison- und Voltaren-Suppositorien ein. Weiterhin Tramal-Tropfen und seit 1998 auch tibetische Medizin in Form von Kräuterextrakten, die subjektiv zu einer deutlichen Besserung beitragen. Begleitend erfolgt eine regelmäßige Physiotherapie. Die Schulausbildung erfolgte auf einer Primar- und dann Sekundarschule (Realschule), in der MM zum Untersuchungszeitpunkt die 9. Klasse besucht. Die Patientin lebt bei ihren Eltern, ist selbstständig mobil, kann langsam gehen und Treppen steigen. Sie braucht Hilfe beim An- und Auskleiden sowie bei der Körperpflege. Trinken aus einem Glas ist möglich, ebenso schreiben und benutzen eines Computers. Mitfahren in einem normalen PKW ist möglich.

Die Diagnose FOP wurde in der Onkologie des Kinderspitals St. Gallen, leitender Arzt Dr. Feldges, im Alter von 8 Jahren und 8 Monaten gestellt.

Eine molekulargenetische Untersuchung im *ACVR1*-Gen ist bisher nicht erfolgt.

Bei der körperlichen Untersuchung im November 1999 ist MM 15 Jahre alt, 164 cm groß und 53 kg schwer.

Kopf: Der Haarstatus von Haupthaar und Augenbrauen ist unauffällig. Der maximale Zahn-Zahnabstand der Schneidezähne beträgt 30 mm, die Kieferbeweglichkeit ist nur leicht eingeschränkt. Die zweiten Schneidezähne sind nicht angelegt, insgesamt besteht ein weiter Zahnabstand mit noch drei vorhandenen Milchzähnen. Bei noch gut zu öffnendem Mund mussten bisher keine Zähne entfernt werden, die Zahnpflege ist unproblematisch.

Obere Extremitäten: Beide Schultergelenke sind deutlich bewegungseingeschränkt, links mehr als rechts. Schürzengriff ist beidseits möglich, Nackengriff mit dem linken Arm nicht, deutliche Ossifikation auf der linken Schulter. Die Ellenbogengelenke

weisen eine Ex/Flex von 10/0/50° rechtsseitig und 10/0/60° linksseitig auf. Das rechte Handgelenk hat einen normalen Bewegungsumfang, das linke ist nur minimal eingeschränkt. Die Fingergelenke sind frei beweglich, die Daumen beidseits hypoplastisch verkürzt und im Bewegungsumfang leicht eingeschränkt. Klinodaktylie des fünften Fingers beidseits.

Wirbelsäule: Die HWS weist keine Restbeweglichkeit mehr auf, es besteht eine deutliche linkskonvexe Skoliose der HWS mit Knochenspangenbildung dorsal. Der minimale Finger-Boden-Abstand beträgt 50 cm. Auf dem Rücken bestehen zahlreiche Narben nach Biopsien und Operationen zur Entfernung der vermeintlichen Tumoren. Große Ossifikation an der rechten Flanke und in der Lumbalregion.

Untere Extremitäten: Die Ex/Flex des rechten Hüftgelenkes zeigt eine Flexionskontraktur mit 0/65/95°, linksseitig 0/30/60°. Abduktion/Adduktion und Rotation sind stark eingeschränkt. Deutliche Ossifikationen an der Oberschenkelinnenseite rechts. Die Kniegelenke weisen ebenfalls eine Flexionskontraktur von 35° beidseits auf, mit Ex/Flex rechts 0/35/50° und links 0/35/45°. Die Sprunggelenke sind beidseits nahezu frei beweglich, die Zehengelenke ebenfalls, bis auf die hypoplastischen, verkürzten und verbreiterten Großzehen mit Hallux valgus-Komponente, die eine eingeschränkte Extensions- und Flexionsfähigkeit aufweisen.

Abb. 63-68: Patientin 10



Abb. 63: Unauffällige Fazies, weite Schneidezahnabstände.



Abb. 64: Hypoplastische Daumen und Klinodaktylie der Kleinfinger.

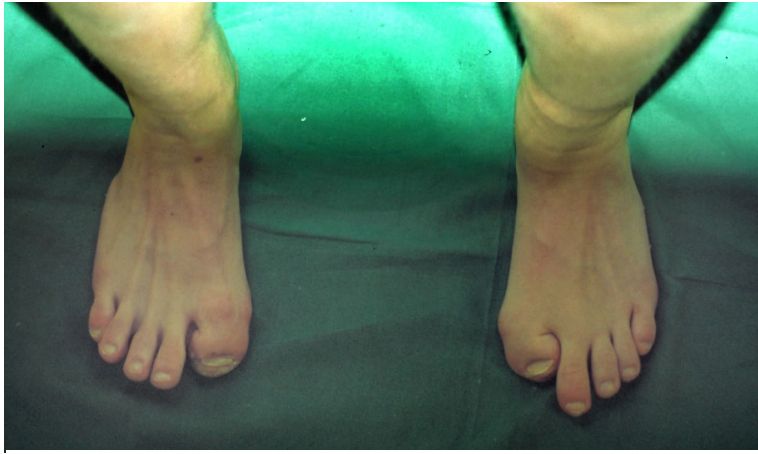


Abb. 65: Deutlich hypoplastische und valgische Großzehen.

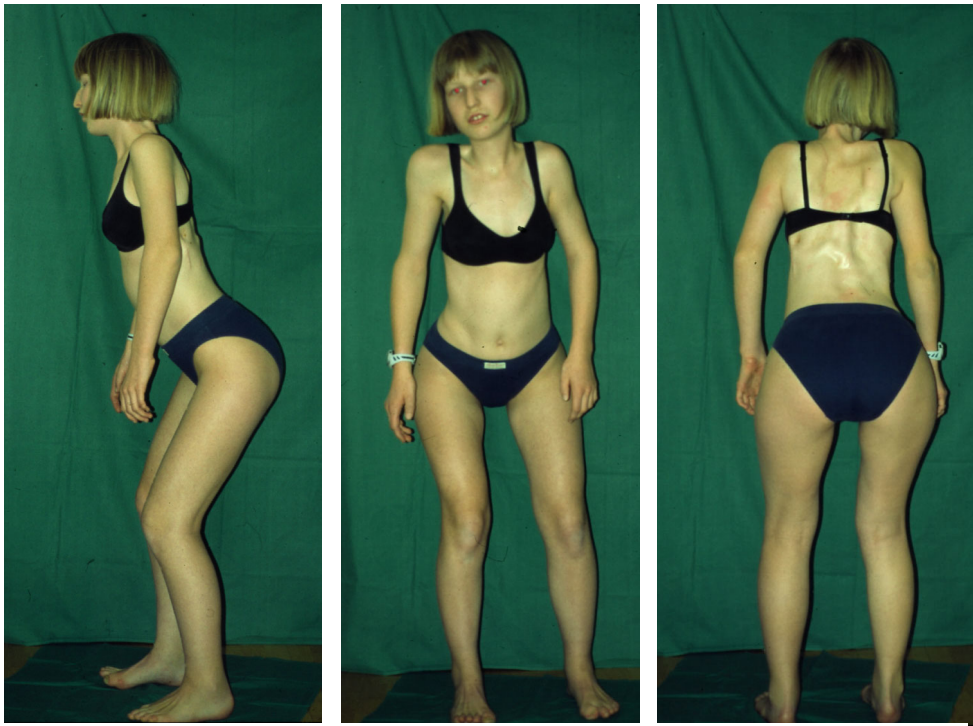


Abb. 66-68: Ganzkörperaufnahmen mit deutlichen Hüft- und Kniebeugekontrakturen und Knochenspangenbildung paravertebral.

Patientin 11:

Die Patientin SM wurde am 22.9.1994 nach unauffälliger Schwangerschaft als erstes Kind einer 27-jährigen Mutter und eines 32-jährigen Vaters zwei Wochen vor dem errechneten Termin geboren. Das Geburtsgewicht betrug 3100 g, die Körperlänge 50 cm, der Kopfumfang 33 cm.

Da bei der Patientin eine Aplasie der Großzehen auffiel sowie eine deutliche Hypoplasie von Daumen und Zeigefinger, wurde durch die Ärzte der Kinderklinik des Kreiskrankenhauses Lüdenscheid eine Vorstellung im Institut für Humangenetik des Universitätsklinikums in Essen veranlasst.

Beginn der Sprachentwicklung und des freien Laufens im Alter von 14 Monaten.

Im Alter von 2 Jahren zeigten sich erste Schwellungen am rechten Schulterblatt, anschließend am linken Schulterblatt und im LWS-Bereich. Die neu auftretenden Schwellungen werden begleitet von Erbrechen und Übelkeit. Die Erkrankung verläuft schubweise, zum Zeitpunkt der Untersuchung im Alter von fast 6 Jahren bestehen Schübe alle 3-6 Wochen. Die Krankheit wird von den Eltern als ständig progredient beschrieben. SM nimmt homöopathische Medikamente (tibetische Medizin) ein, zeitweise erfolgte die Durchführung von Krankengymnastik. Chirurgische Interventionen erfolgten bis zum Alter von 5 Jahren nicht, ebenso keine Biopsien oder intramuskuläre Injektionen. Im Alter von 6 1/3 Jahren musste links paravertebral thorakal ein Knochensporn entfernt werden, der nach einem Sturz und Ausbildung einer Ossifikation die Haut perforierte. Die Operation wurde unter hohen Dosen von Prednisolon durchgeführt, perioperativ 60 mg täglich, dann schnelle Reduktion und Ausschleichen über 6 Wochen, zusätzlich Einsatz eines COX-2-Hemmers postoperativ. Die üblichen Impfungen wurden subkutan verabreicht. SM hat relativ kleine Zähne, der erste Milchzahn fiel erst im Alter von 5 Jahren aus. An Nebenerkrankungen bestand zeitweise eine atopische Dermatitis, eine leichte Weitsichtigkeit und der Verdacht auf eine Hörminderung. Anamnestisch sei es einmal zu einem Allergieschock nach dem Verzehr von Nüssen gekommen. In der Familie gibt es keine weiteren Fälle von FOP, die Patientin hat eine jüngere, gesunde Schwester.

Die Diagnose einer FOP erfolgte im Alter von 2 Monaten durch Frau Prof. Dr. Gillesen-Kaesbach im Institut für Humangenetik der Universität Essen. Die

durchgeführte Chromosomenanalyse ergab einen unauffälligen Chromosomenbefund.

Die molekulargenetische Untersuchung im *ACVR1*-Gen ergab eine G328W-Mutation im *ACVR1-Gen* (Prof. Dr. Kaplan, Center for Research in FOP and Related Disorders, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, USA).

SM benötigt Hilfe beim An- und Auskleiden sowie bei der Körperpflege. Sie kann kurze Strecken einige Minuten lang gehen, Treppensteigen ist mittels Nachziehschritt möglich. Eine Behinderung von 100% ist anerkannt. In der Lungenfunktionsprüfung besteht im Alter von 6 Jahren eine restriktive Ventilationsstörung mit inspiratorischer Vitalkapazität von 42%.

Bei der körperlichen Untersuchung im Mai 2000 ist SM 5 Jahre alt, die Körperlänge mit angelegtem Maßband über den Rücken aufgrund der globalen Kyphose beträgt 132 cm, das Körpergewicht 28 kg, der Kopfumfang 54,8 cm.

Kopf: Der Haarwuchs ist spärlich, die Haare sind dünn, der Haaransatz ist hoch. Die Augenbrauen sind kaum, die Wimpern nur spärlich vorhanden. Die Ohren sind etwas nach dorsal rotiert und mäßig gemuschelt mit einer großen Concha. Der Mund ist klein, der maximale Zahn-Zahnabstand beträgt 40 mm.

Obere Extremitäten: Die Schultern haben beidseits eine Abduktionsfähigkeit bis 30° und Innenrotation bis 15°, ansonsten versteift. Die Ellenbogen weisen einen normalen Bewegungsumfang auf. Schürzen- und Nackengriff sind nicht möglich, die Hände können beidseits maximal bis zu den Ohren geführt werden. Hand - und Fingergelenke sind frei beweglich, es besteht eine deutliche Hypoplasie der Daumen, eine Klinodaktylie der Kleinfinger, sowie deutliche konische Dysplasien der Finger II-IV.

Wirbelsäule: Die HWS ist rechts und links bis 35° rotationsfähig, Ex/Flex 10/0/20°. Der Rücken zeigt sich über die gesamte BWS und LWS versteift und in kyphotischer Stellung, es bestehen mehrere deutliche Knochenspangen und Ossifikationen.

Untere Extremitäten: Die Hüftgelenke weisen beidseits einen normalen Bewegungsumfang auf, ebenso die Kniegelenke. Die Sprunggelenke sind nur leicht eingeschränkt mit Ex/Flex von 20/0/40° beidseits. Es besteht eine Aplasie der Großzehen beidseits.

Abb. 69-77: Patientin 11



Abb. 69-70: Spärliches Haupthaar, Wimpern und Augenbrauen



Abb. 71: Auffällige Hände mit ausgeprägter Daumenhypoplasie, konisch verlaufenden Langfingern und Klinodaktylie von D5.



Abb. 72+73: Füße mit Aplasie der Großzehen.



Abb. 74+75: Rücken mit deutlichen Schwellungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten (Pat. links jünger).



Abb. 76+77: Ganzkörperaufnahmen mit deutlichen Hüft- und Kniebeugekontrakturen, sowie protrahierter Schulterpartie.

Patientin 12:

Die Patientin LP wurde am 13.6.1984 nach unauffälliger Schwangerschaft 14 Tage vor dem errechneten Termin spontan entbunden. Die Mutter war zum Zeitpunkt der Geburt 27, der Vater 29 Jahre alt. Das Geburtsgewicht betrug 2770 g, die Körperlänge 49 cm, der Kopfumfang 31 cm.

Bei Geburt bestand ein geringgradiger Hallux valgus, diesem wurde jedoch keine Bedeutung beigemessen. Im Säuglingsalter entwickelte sich eine leichte Bewegungseinschränkung der HWS, weshalb LP den Kopf nicht normal in den Nacken legen konnte. Mit 6 Jahren wurde ein Atrium-Septum-Defekt operativ verschlossen, die Operation zog keine Ossifikationen nach sich. Im Alter von 7 Jahren wurde bei einer Röntgenuntersuchung der HWS aufgrund der eingeschränkten Extensionsfähigkeit eine Synostose von 3 Halswirbeln festgestellt. Als die Patientin 10 Jahre alt war, erfolgte die Menarche. Im Alter von 14 Jahren entstanden am Rücken mehrere Schwellungen, die aber zunächst wieder zurückgingen. Innerhalb von 6 Monaten dann Auftreten einer Bewegungseinschränkung der rechten Schulter, eine Einstellung des rechten oberen Sprunggelenkes sowie eine deutliche Bewegungseinschränkung der Ellenbogen beidseits. Nach 6 Monaten beruhigte sich der Krankheitsverlauf. Die neu auftretenden Schwellungen sind druckschmerzhaft, als medikamentöse Therapie wird bei Schüben Diclofenac eingenommen. An weiteren Therapien wurden bisher Kryotherapie, Physio- und Ergotherapie eingesetzt. Es wurde bisher keine Biopsie durchgeführt, die üblichen Impfungen wurden intramuskulär gegeben, danach entstanden keine neuen Ossifikationen. Es besteht eine Allergie gegen Katzenhaare, Hausstaub und Penicillin. Eine Behinderung von 80% ist anerkannt. Zunächst wurde der Verdacht auf eine rheumatische Erkrankung oder einen M. Bechterew geäußert, in der Kinderklinik des Olga-Hospitals Stuttgart erfolgte dann die Diagnose FOP im Alter von 14 Jahren. LP benötigt Hilfe beim An- und Auskleiden sowie bei der Körperhygiene. Sie isst mit einer langen Gabel und trinkt per Strohhalm. Gehen und Treppensteigen ist möglich, ein vorhandener Rollstuhl wird nur bei längeren Strecken benötigt. Sie besucht die 10. Klasse eines Gymnasiums. LP hat eine jüngere, gesunde Schwester. In der Familie gibt es keine weiteren Fälle von FOP. Eine molekulargenetische Untersuchung im *ACVR1*-Gen erfolgte bisher nicht.

Zur Zeit der Untersuchung im Mai 2000 mit fast 16 Jahren besteht ein langsames Fortschreiten der Erkrankung bei LP.

Körpergröße von 167 cm bei 50 kg Körpergewicht und 56 cm Kopfumfang.

Kopf: Das Haupthaar ist kräftig, leicht struppig, Haaransatz sowie Augenbrauen sind unauffällig. Ohren unauffällig, eine Bewegungseinschränkung des Kiefers ist nicht vorhanden, der Zahn-Zahnabstand maximal 50 mm. Es mussten bisher keine Zähne entfernt werden, die Milchzähne waren zu eng angelegt, die zweiten Zähne sind unauffällig. Vorliegen einer leichten Kurzsichtigkeit, die Hörfähigkeit ist normal.

Obere Extremitäten: Beide Schultern sind stark bewegungseingeschränkt, rechts mehr als links. Ellenbogenbeweglichkeit links Ex/Flex 0/45/90° und rechts in 80° nahezu ankylosiert. Die Bewegungsumfänge von Hand- und Fingergelenken sind normal, an den Fingern bestehen jedoch lateralseitig mehrere kleinere Ossifikationen. Es besteht eine Klinodaktylie der Kleinfinger, die Daumen sind leicht verkürzt.

Wirbelsäule: Die HWS wird in 25° Flexion gehalten, Extension nur um ca. 10° möglich. Rotation beidseits um 15° möglich. Die gesamte BWS und die LWS sind eingesteift. LP hat eine gerade Haltung mit kaum hervorstehenden Knochenspangen und Ossifikationen am Rücken, jedoch deutlichen Ossifikationen an den medialen Schulterblatträndern.

Untere Extremitäten: Die Beweglichkeit in Hüften und Knien ist normal, das rechte Sprunggelenk weist eine Ex/Flex von 15/0/20° auf, der linke Fuß sowie die Zehen beidseits haben normale Bewegungsumfänge.

Abb. 78-84: Patientin 12



Abb. 78: Unauffällige Fazies, leicht struppiges Haar.



Abb. 79 + 80: Hände mit gering hypoplastischen Daumen und Klinodaktylie von D5 rechtsseitig.



Abb. 81: Füße mit geringem Hallux valgus.

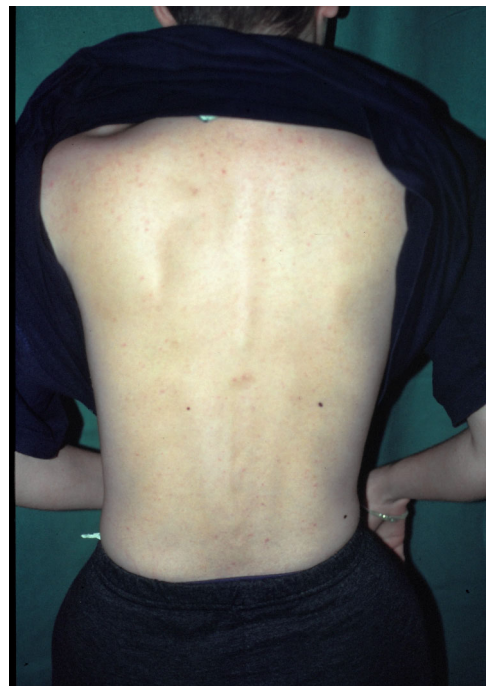


Abb. 82-84: Übersichts- und Rückenaufnahme mit deutlicher Bewegungseinschränkung der Ellenbogen, Knochenspannen im Bereich der Scapulae.



Abb. 85: Seitliches Röntgen der HWS mit Nachweis sehr kleiner Wirbelkörper, aber großer und plumper Wirbelbögen, Pseudogelenkbildung zwischen Dornfortsätzen C1/2 und heterotopen Ossifikationen im Bereich der Nackenstreckmuskulatur im Alter von 14 Jahren.

Abb. 86: a.-p. Röntgenbild der rechten Schulter mit heterotopen Ossifikationen zwischen Thorax und rechtem Oberarm im Alter von 14 Jahren.



Patient 13:

Patient MSO wurde am 7.1.1989 eine Woche vor dem errechneten Termin spontan entbunden. Das Geburtsgewicht betrug 3400 g, die Körperlänge 52 cm, der Kopfumfang 36 cm. Die Eltern waren zum Zeitpunkt der Geburt beide 31 Jahre alt, MSO hat eine ältere, gesunde Schwester.

Bei Geburt fielen eine Hypoplasie und Valgusdeformität beider Großzehen auf, weiterhin auch eine Hypoplasie beider Daumen sowie eine Klinodaktylie der Kleinfinger. Es erfolgte zunächst eine symptomatische Schienenbehandlung der Großzehen. Die Röntgenaufnahme der Füße zeigte eine Verkürzung der Grundphalanx der Großzehen. Das nächste Anzeichen von FOP war im Alter von knapp 12 Monaten eine große Schwellung von etwa 4x4 cm Größe am Hinterkopf, bedingt durch einen Sturz. Zur selben Zeit zeigten sich Schwellungen beidseits in der Kieferregion und im Gesicht, die als Parotitis fehldiagnostiziert wurden. Zusätzlich bestand eine Schwellung im Nacken von 3x3 cm Größe, aus der eine Biopsie durchgeführt wurde. Die histologische Beurteilung ergab eine craniale Fasziitis. Bei erneuter Schwellung im Bereich der linken Schulter mit beginnender Bewegungseinschränkung von Schulter und HWS erfolgte die Diagnosestellung einer FOP im Alter von 13 Monaten in der Kinderrheumaklinik Garmisch-Partenkirchen durch Dr. R. Morhart. Der histologische Befund des Instituts für Pathologie der Universitätsklinik in Kiel war mit dieser Diagnose vereinbar. Im Verlauf entstanden mehrere Schwellungen insbesondere an Rücken und Schultern, nach einer vorsichtigen Bewegungstherapie entstanden neue Schwellungen an BWS und LWS, sodass die Physiotherapie wieder eingestellt wurde.

Ab dem zweiten Lebensjahr zeigten sich zunehmende Ossifikationen, vom Thorax in die Achselhöhlen ziehend, sowie flächige Ossifikationen parasternal und von der ersten Rippe nach kranial ziehend. Es erfolgte vom 2. bis zum 6. Lebensjahr eine Therapie mit Bisphosphonaten (Etidronat). Aufgrund von Nebenwirkungen (Osteomalazie, Knick-Senk-Füße) und keiner deutlichen Änderung im Krankheitsverlauf wurde die Therapie abgesetzt. Im weiteren Verlauf ergab sich ein langsames Fortschreiten der Erkrankung. Mit Hilfe orthopädischen Schuhwerks ließ sich das Gangbild deutlich verbessern. Mit 9,5 Jahren entstand nach einem Sturz auf einer Wasserrutsche eine Schwellung am rechten Kniegelenk, innerhalb von 3 Tagen konnte MSO das rechte Knie nicht mehr vollständig beugen, im weiteren Verlauf kam

es zu einer Verhärtung im rechten Oberschenkel. Im Röntgen zeigten sich längsverlaufende Ossifikationsherde in der Adduktoren- sowie Quadrizepsmuskulatur. Insbesondere nach körperlichen Anstrengungen (z. B. intensivem Fußballspielen) und Stürzen hatte MSO verstärkt Schmerzen und es folgten teilweise neue Ossifikationen mit Einschränkung der Bewegungsfähigkeit. Vereinzelt traten neue Ossifikationen aber auch spontan auf. Insbesondere an der Wirbelsäule erfolgte aber über Jahre ein langsames, stetiges Fortschreiten der Ossifikationen. Einige Schwellungen und sogar Ossifikationen bildeten sich mit der Zeit aber auch spontan zurück.

Die üblichen Impfungen erfolgten intramuskulär, darauf erfolgten keine neuen Ossifikationen. MSO benötigt Hilfe beim An- und Ausziehen und bei der Körperpflege. Treppensteigen und Gehen bis zu 30 Minuten ist möglich, MSO hat einen kleinschrittigen, humpelnden Gang mit Zirkumduktion des rechten Beines. Er besucht die 5. Klasse eines Gymnasiums. Bei der Lungenfunktionsprüfung zeigt die inspiratorische Vitalkapazität einen Wert von 50% mit Zeichen einer deutlichen restriktiven Ventilationsstörung. Im Alter von fast 11 Jahren besteht noch eine Enuresis nocturna und teilweise auch diurna, die aber in den letzten Jahren langsam besser geworden ist. Eine bis zum 8.-9. Lebensjahr vorhandene Enkopresis bildete sich zurück. In der Familie sind keine weiteren Fälle von FOP bekannt. Eine molekulargenetische Untersuchung im *ACVR1*-Gen erfolgte bisher nicht.

Zum Untersuchungszeitpunkt im November 1999 ist MSO 10 Jahre und 10 Monate alt, er hat eine Körpergröße von 138 cm, wiegt 25,6 kg und hat einen Kopfumfang von 52 cm bei kachektischem Habitus.

Kopf: Es besteht eine leichte beidseitige Kurzsichtigkeit. Die Haare und Augenbrauen sind unauffällig, der Schneidezahnabstand beträgt maximal 35 mm, das Kiefergelenk ist nur leicht eingeschränkt. Die Zahnabstände sind eng, der Zahnwechsel verlief verspätet. Tief ansetzende Ohren. Keine Hörminderung.

Obere Extremitäten: Die Schultern stehen beidseits innenrotiert und protrahiert mit deutlich eingeschränkter Ante- und Retroversion rechts mehr als links, Ab/Ad rechts 20/0/10°, links wackelsteif in 30° Abduktion. Rotation eingeschränkt, links mit Innenrotationskontraktur. Über dem linken medialen Schulterblatt besteht eine flächige Ossifikation. Die Ellenbogengelenke zeigen eine Beweglichkeit von rechts

Ex/Flex 10/0/130°, links Beugekontraktur von 0/60/100°. Die Handgelenke sind frei beweglich, ebenso die Finger bis auf das Interphalangealgelenk des linken Daumens, das in 0° ankylosiert ist. Es besteht eine Verkürzung der Daumen und eine Klinodaktylie der Kleinfinger.

Wirbelsäule: Die HWS ist in 10° Extensionsstellung nahezu fixiert, es ist noch eine leichte Wackelbewegung von 10° in alle Richtungen außer in Linksrotation möglich. Die BWS und die LWS sind über die gesamte Länge eingesteift, insbesondere paravertebral lumbo-sakral bestehen deutliche Knochenspannen. Des Weiteren liegt eine Verhärtung des M. rectus abdominis vor.

Untere Extremitäten: Die Hüftgelenke sind rechts mehr als links stark eingeschränkt beweglich. Die Ex/Flex der Kniegelenke misst rechts 0/0/30°, links 10/0/130°. Deutliche Verhärtungen liegen in der rechtsseitigen Adduktorenregion und Quadrizepsmuskulatur medial wie auch lateral vor. Beidseits sind mediallyseitige proximale Tibiaexostosen tastbar. Die Sprunggelenke sind nur gering bewegungseingeschränkt. Die Großzehen sind eingeschränkt beweglich und zeigen einen deutlichen hypoplastischen und valgischen Hallux mit Superduktion, die anderen Zehen sind normal beweglich bei Knick-Senkfuß beidseits.

Abb. 87-93: Patient 13



Abb. 87: Rarefizierte Augenbrauen, sonst unauffällige Fazies.

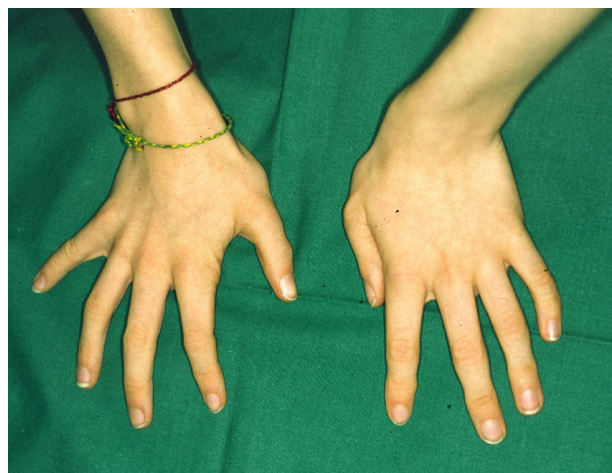


Abb. 88: Hände mit Hypoplasie der Daumen und Klinodaktylie der Kleinfinger.



Abb. 89: Vorgeneigte Wirbelsäule mit paravertebraler Knochenspangenbildung.

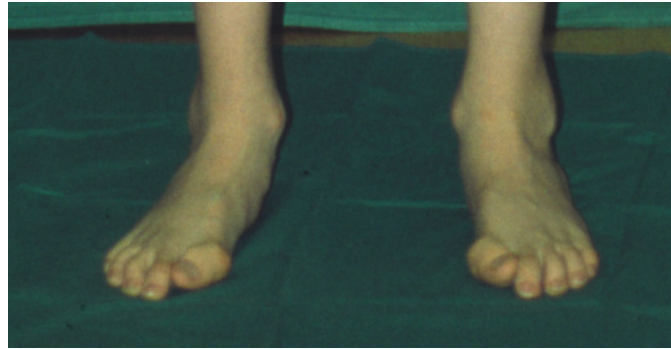


Abb. 90: Füße mit deutlich hypoplastischen und valgischen Großzehen.

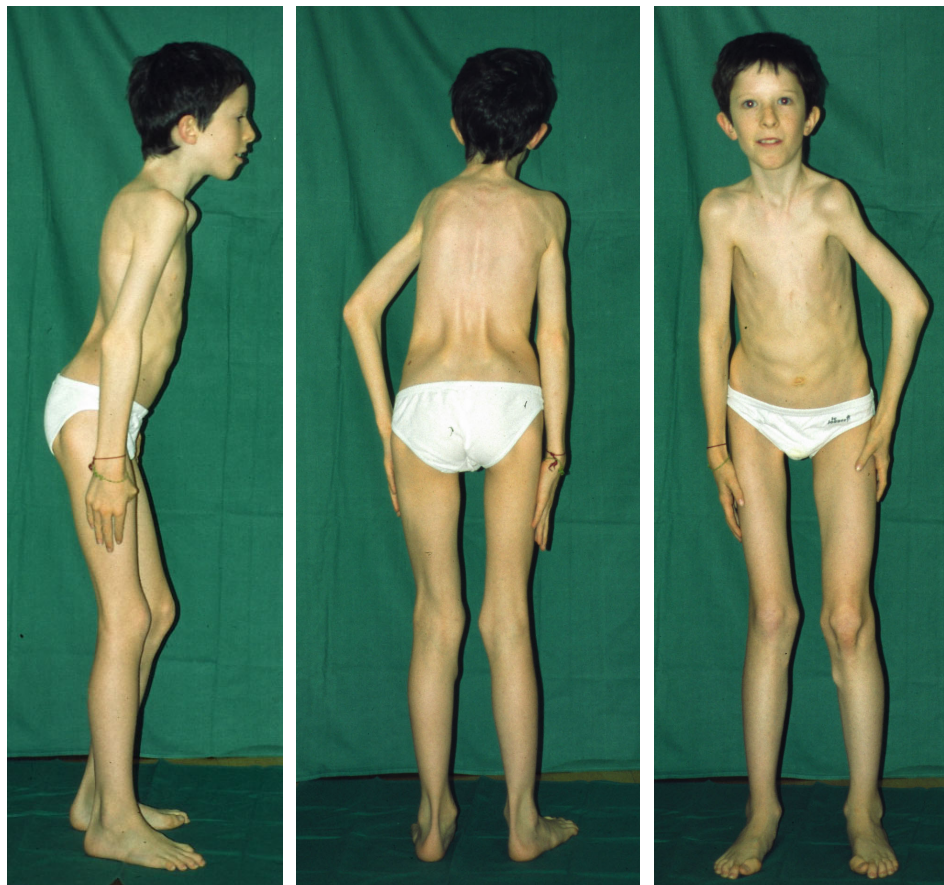


Abb. 91-93: Ganzkörperaufnahmen mit Darstellung der Hüftbeugekontrakturen und Kniebeugekontraktur linksseitig, sowie der protrahierten Schulterpartie mit Ankylose der linken Schulter. Lumbal deutliche paravertebrale Knochenspangen. Medioproximale Tibiaexostose linksseitig gut sichtbar.

Patientin 14:

Die Patientin SS wurde am 12.9.1977 nach unauffälliger Schwangerschaft 21 Tage vor dem errechneten Termin spontan geboren. Das Körpergewicht betrug 2610 g, die Körperlänge 49 cm, der Kopfumfang 33 cm. Die Eltern waren zum Zeitpunkt der Geburt 18 (Mutter) und 19 Jahre (Vater) alt. Eine Hypoplasie der Großzehen fiel schon bei Geburt auf. Beginn der Sprachentwicklung mit 18 Monaten, freies Laufen mit 12 Monaten möglich. Die weitere Entwicklung von SS verlief unauffällig, im Alter von 11 Jahren entstand eine Schwellung am linken Ellenbogen. Unter der Verdachtsdiagnose einer proliferierenden Faszitis und Myositis wurde eine Tumorexzision durchgeführt, die histologische Untersuchung ergab den Befund einer proliferationsaktiven Myositis ossificans. Nach der Operation entstand an derselben Stelle eine erneute Ossifikation. Im weiteren Verlauf dann auch Schwellungen am Nacken, am Rücken und an der Hüfte. Die Erkrankung verläuft schubweise, die Schübe dauern ca. eine Woche und werden von Schmerzen in der ossifizierenden Region begleitet. Unter der Diagnose einer FOP wurde zeitweise eine medikamentöse Therapie mit Bisphosphonaten (Etidronsäure) mit 200 mg Tagesdosis angewandt. Es folgte ein stetiges Fortschreiten der Erkrankung ohne größere verursachende Traumata.

Die üblichen Impfungen wurden intramuskulär durchgeführt, nach einer Injektion entstand am Oberschenkel eine neue heterotope Ossifikation. Im 8.-9. Lebensjahr trug die Patientin eine Zahnsperre wegen eines Überbisses. Es bestand eine primäre Amenorrhö. Ab dem 16. Lebensjahr benötigte SS einen Rollstuhl. Mit etwa 17 Jahren Diagnose einer Nephrolithiasis. Mit 18 Jahren spontanes Entstehen einer Kiefereinstellung ohne vorangegangenes Trauma. Mit 19 Jahren Fraktur des Femur durch einen Sturz, dadurch weitere Versteifung im Hüftgelenk, welches aber vorher schon leicht eingeschränkt war. Malignome bestanden bis zum Alter von 23 Jahren nicht, eine Chromosomenanalyse ist bisher nicht durchgeführt worden. Eine Behinderung von 100% ist anerkannt.

Die Diagnose einer FOP wurde im Alter von 11 Jahren gemeinsam durch Kollegen des Olgahospitals in Stuttgart und der Pathologie des Universitätsklinikums Kiel gestellt.

In der Familie gibt es keine weiteren Fälle von FOP. Die Patientin hat einen gesunden Bruder. SS benötigt komplette pflegerische Hilfe. Trinken ist mit einem

Strohalm möglich, Essen mit einer langen Gabel. Die Fortbewegung geschieht mittels Elektrorollstuhl, Gehen ist nur noch einige Schritte möglich, Treppensteigen nicht mehr. Die Schulausbildung erfolgte bis zur mittleren Reife auf einer Hauptschule.

Eine molekulargenetische Untersuchung im *ACVR1*-Gen erfolgte bisher nicht.

Bei der körperlichen Untersuchung im Juni 2000 ist die Patientin 22 Jahre alt, 165 cm groß, 75 kg schwer und hat einen Kopfumfang von 58 cm.

Kopf: Die Haare sind dünn und leicht struppig, die Augenbrauen etwas ausgedünnt, der Haaransatz normal. Die Ohren sind unauffällig, die Zahnabstände normal, der Zahnreihenabstand beträgt vorne maximal 0 mm bei nahezu ankylosierten Kiefergelenken, seitlich besteht noch eine Öffnung von 1-2 mm. Bisher wurden keine Zähne entfernt. Die Zahnpflege ist außerordentlich erschwert.

Obere Extremitäten: Die rechte Schulter zeigt eine Ab/Ad von 0/0/10°, die linke ist in 10° Abduktion ankylosiert. Es besteht eine protrahierte Schulterhaltung. Der rechte und linke Ellenbogen sind in etwa 40° Flexion ankylosiert. Der rechte Unterarm besitzt eine normale Rotationsfähigkeit, der linke ist stark eingeschränkt. Über dem linken Ellenbogengelenk besteht nach der Tumorexzision eine noch deutlich sichtbare Narbe und medialseitig am Unterarm eine große Ossifikation. Das rechte Handgelenk und die Finger zeigen normale Bewegungsumfänge. Das linke Handgelenk ist in Ex/Flex auf 10/0/10° eingeschränkt. Es besteht eine Hypoplasie der Daumen und eine Klinodaktylie von DII und DV beidseits.

Wirbelsäule: Die HWS lässt noch eine Rotation bis 15° nach rechts zu, ansonsten ist sie versteift. Die BWS und die LWS sind über ihren gesamten Verlauf eingesteift, es besteht eine kyphotische Haltung der gesamten Wirbelsäule bei nur geringer Skoliose. Auf dem Rücken sind zahlreiche Ossifikationen zu sehen und zu tasten, insbesondere distal der linken Scapula.

Untere Extremitäten: Das rechte Hüftgelenk ist in 60° Flexion fixiert, eine Abduktion oder Rotation ist nicht möglich. Linksseitig besteht noch ein Bewegungsumfang von Ex/Flex 0/30/60° und Ab/Ad von 20/0/10°. Die Kniegelenke sind beidseits deutlich bewegungseingeschränkt, rechts mehr als links. Beide Sprunggelenke haben eine leicht eingeschränkte Plantarflexion mit unauffälliger Extensionsfähigkeit. Die Füße

sind ödematös und die Beweglichkeit der Zehen ebenfalls leicht eingeschränkt. Es besteht eine deutliche Hypoplasie der Großzehen mit Hallux valgus-Stellung.

Abb. 94-100: Patientin 14



Abb. 94: Dünnes, etwas struppiges Haar, rarefizierte Augenbrauen.



Abb. 95: Hände mit hypoplastischen Daumen und Klinodaktylie von D5 rechts.



Abb. 96: Füße mit valgischen, hypoplastischen Großzehen.



Abb. 97: Narbe nach OP einer vermeintlichen Faszitis.



Abb. 98-100: Ganzkörper- und Rücken Aufnahme mit Darstellung der starken Hüft- und Kniebeugekontrakturen und resultierendem Spitzfuß rechts sowie protrahierten Schultern. Zahlreiche Ossifikationen am Rücken, insbesondere distal der linken Scapula.

Patient 15:

Patient MU wurde am 12.6.1995 am Termin per Kaiserschnitt entbunden. Die Schwangerschaft verlief unauffällig, das Geburtsgewicht betrug 3730 g, die Körperlänge 55 cm, der Kopfumfang 36 cm. Die Eltern waren zum Zeitpunkt der Geburt 30 (Mutter) und 40 Jahre (Vater) alt. Bei Geburt fielen eine Hypoplasie der Großzehen mit Valgusstellung, eine Klinodaktylie der Kleinfinger und eine leichte Hypoplasie der Daumen auf.

Freies Laufen war im Alter von 16 Monaten möglich, unauffällige Sprachentwicklung. Erste Schwellungen traten im Alter von 18 Monaten im Stirnbereich auf, diese verschwanden aber im Verlauf wieder, 4 Monate später entstand eine Schwellung am Hinterkopf. Diese wanderte dann nach distal in den Nackenbereich und verknöcherte dort. Mit 2 Jahren wurde eine Biopsie aus einer Schwellung entnommen und als noduläre Faszitis diagnostiziert. Nach Rücksprache mit den Pathologen unter Erläuterung der klinischen Befunde wurde die Diagnose FOP gestellt. Daraufhin erfolgte eine achtwöchige Kortisontherapie. Es entstand eine neue Ossifikation an der Entnahmestelle. Weiterhin bestand der Verdacht auf eine Borrelioseinfektion (als Fehldiagnose bei FOP), so dass eine siebenwöchige Antibiotikatherapie mit Azithromycin im Alter von 2 ¼ Jahren erfolgte. Weitere Schwellungen traten an der HWS und BWS und im Schulterbereich auf, vor allem im Alter zwischen 3 und 5 Jahren. Mit 4 ¼ Jahren erste Verknöcherung an der rechten Kniescheibe, die aber wieder verschwand. Neue Schwellungen äußern sich durch Schmerzen und allgemeines Unwohlsein, von den Eltern wurde eine große Vorliebe für Milch beobachtet sowie ein vermehrtes nächtliches Schwitzen. Die Krankheit verläuft schubweise, diese Schübe dauern einige Wochen an und traten bis zum 5. Lebensjahr etwa zweimal im Jahr auf. Zur Prophylaxe wurde über einige Jahre bis zum 5. Lebensjahr täglich dreimal 2,5 ml Indometacin oral gegeben, darunter entstanden weitere Ossifikationen.

MU leidet unter häufigen Mittelohrentzündungen und einer chronischen Sinusitis. Bis zum Alter von 2 Jahren Zeichen einer Neurodermitis, die dann aber abklang. Bis zur Diagnosestellung einer FOP im Alter von 2 Jahren erfolgten die empfohlenen Impfungen, auch intramuskulär, dadurch entstanden keine neuen Ossifikationen. Es bestehen keine familiären Fälle von FOP. MU hat 2 gesunde Schwestern. Bisher kein Auftreten von Malignomen, eine Chromosomenanalyse wurde nicht

durchgeführt. Außer der Biopsie im Alter von 2 Jahren erfolgten keine weiteren chirurgischen Interventionen. Der Patient benötigt Hilfestellung beim Ankleiden und bei der Körperhygiene. Zähneputzen geschieht selbstständig. MU lebt mit seiner Familie in einem Mehrpersonenhaushalt und besucht einen Kindergarten. Eine Behinderung von 80% ist anerkannt. Normales Gehen und Treppensteigen ist möglich.

Die Diagnose FOP wurde im Alter von 2 Jahren nach Biopsieentnahme in der Kinderklinik des Universitätsklinikums Köln gestellt.

Bei dem Patienten wurde die R206H-Mutation im *ACVR1*-Gen nachgewiesen (Prof. Dr. Mundlos, Charité, Berlin).

Bei der körperlichen Untersuchung im Juni 2000 ist MU 5 Jahre alt, 113 cm groß und 21 kg schwer.

Kopf: Haare, Haaransatz und Ohrmuschelung sind unauffällig, die Mundöffnung ist nicht eingeschränkt. Keine auffälligen Zahnfehlstellungen.

Obere Extremitäten: Die Schultergelenke sind deutlich eingeschränkt, werden innenrotiert und protrahiert gehalten und haben noch eine Abduktions- und Anteversionsfähigkeit von ca. 30° beidseits. Die Schulterblätter sind am Rumpf fixiert. Ellenbogen und Hand- sowie Fingergelenke sind uneingeschränkt beweglich. Die Daumen sind hypoplastisch angelegt, die Kleinfinger weisen eine Klinodaktylie auf.

Wirbelsäule: Die HWS besitzt eine Restbeweglichkeit von 10/0/10° Rotation, Ex/Flex nicht möglich. Am Rücken zeigt sich eine starke Knochenspangenbildung, die auch zur Fixierung der Scapulae geführt hat, eine Skoliose liegt nicht vor, die BWS und die LWS sind plan ohne deutliche Kyphose und Lordose eingesteift. Zwei Narben bestehen rechts paravertebral thorakal nach Biopsieentnahme.

Untere Extremitäten: Die Hüft-, Knie-, Sprung- und Zehengelenke sind bis auf die Großzehen, die hypoplastisch und im Grundgelenk vermindert beweglich sind, nicht bewegungseingeschränkt.

Abb. 101-107: Patient 15



Abb. 101: Unauffällige Fazies.



Abb. 102: Hände mit hypoplastischen Daumen und Klinodaktylie der Kleinfinger.



Abb. 103: Rücken mit zahlreichen Ossifikationen.

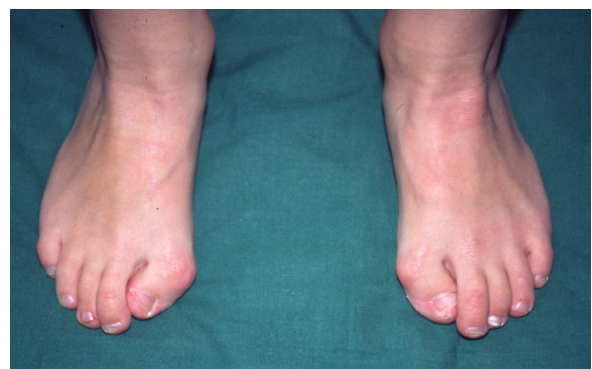


Abb. 104: Füße mit hypoplastischem Hallux valgus.



Abb. 105-107: Ganzkörperaufnahmen mit zahlreichen Ossifikationen auf dem Rücken, aber lotrechtem Wirbelsäulenverlauf.

Patient 16:

Der Patient SW wurde am 2.6.1987, 5 Tage nach dem errechneten Termin spontan entbunden. Die Schwangerschaft verlief unauffällig, das Geburtsgewicht betrug 3300 g, Körperlänge 50 cm, Kopfumfang 36 cm. Die Eltern waren zum Zeitpunkt der Geburt beide 29 Jahre alt. Bei Geburt fiel eine Hypoplasie der Großzehen und Daumen auf. Im Alter von 6 Wochen trat eine Schwellung am Hinterkopf rechts auf, unter dem Verdacht auf einen Weichteiltumor wurde das Gewebe exzidiert. Pathologisch wurde es als ein Neurofibrom diagnostiziert. Wenige Tage nach der ersten Operation Auftreten von zwei neuen Schwellungen, nun links am Hinterkopf. Nebenfundlich wurde eine Abduktionshemmung beider Hüftgelenke festgestellt bei regelrechter Hüftreife in der sonographischen Kontrolle. Unter der Verdachtsdiagnose einer Neurofibromatose wurde im Alter von 4,5 Monaten der Tumor am linken Hinterkopf erneut entfernt, pathologisch wurde nun eine infantile, desmoidähnliche Fibromatose festgestellt und auch die anfängliche Diagnose des ersten Tumors revidiert. Mit 5,5 Monaten entstanden erneut kleinere Schwellungen am Hals links sowie im Bereich der alten Operationsnarben und über dem linken Ohr. Diese wurden ebenfalls chirurgisch entfernt. Die Fehlstellung der Daumen und Großzehen wurde physiotherapeutisch und mit Nachtlagerungsschienen behandelt. Da weiterer Kinderwunsch der Eltern bestand, wurde eine genetische Beratung durchgeführt. Im Alter von 6 Monaten wurde von Fr. Dr. Storr, humangenetische Beratungsstelle in München, die Diagnose Münchmeyer-Syndrom (früher benutzter Eigenname für FOP) gestellt. Dort wurde auch die Klinodaktylie der Kleinfinger festgestellt. Freies Laufen erlernte SW im Alter von 13 Monaten. Im Alter von gut 2 Jahren Feststellung einer diskreten Beugehemmung beider Ellenbogengelenke. Im Weiteren zeigte sich eine Entwicklungsretardierung (Hörminderung, Sprachentwicklungsverzögerung, Sprechen erst mit 2,5 Jahren, psychomotorische Retardierung), die durch Frühförderungsmaßnahmen ab dem 3. Lebensjahr behandelt wurde. Weiterhin bestand ein offenes Foramen ovale und eine Neurodermitis. Im Alter von 5 Jahren Auftreten von Schwellungen am Hals im Bereich des M. sternocleidomastoideus beidseits mit resultierendem Schiefhals nach links, mit 5 ¼ Jahren Schwellung am linken Schulterblatt. Bei der folgenden körperlichen Untersuchung zeigte sich bereits eine deutliche Einschränkung der HWS-Rotation, eine endgradige Einschränkung der Schulterbeweglichkeit links

sowie eine Beugehemmung beider Ellenbogen. Vor der Einschulung mit 6 Jahren erfolgte eine Überprüfung der motorischen und mentalen Leistungsfähigkeit mittels des Kramer-Intelligenztests und der Münchener Funktionellen Entwicklungsdiagnostik. Hierbei zeigte SW eine deutliche Verbesserung gegenüber der Voruntersuchung im Alter von 3 Jahren, aber noch einen Entwicklungsrückstand von ca. 9 Monaten. In der Rheuma-Kinderklinik Garmisch-Partenkirchen wurde im Alter von 6 Jahren eine Therapie mit Bisphosphonaten (Etidronat) für 2 Jahre durchgeführt. Bei Zunahme der Nebenwirkung (Gastritis) und keiner Verbesserung im Krankheitsverlauf wurde die Medikation abgesetzt. Im folgenden Jahr zeigte sich eine Verbesserung der Beweglichkeit bei SW. Treppen Steigen und sogar leichter Sport waren wieder möglich. Seit dem 9. Lebensjahr weitere langsame Veränderungen und Einschränkungen. Die Einschulung erfolgte mit 7 Jahren in eine Lernbehindertenschule. Die empfohlenen Impfungen wurden zu Anfang auch intramuskulär gegeben, dadurch entstanden keine neuen Ossifikationen. Bösartige Tumoren sind bisher nicht aufgetreten. In der Familie sind keine weiteren Fälle von FOP bekannt. Die Fortbewegung ist durch eingeschränktes Gehen möglich, Treppensteigen ist durchführbar, selten wird ein Rollstuhl benutzt. Zurzeit erfolgt keine regelmäßige Medikamenteneinnahme. Bei Schmerzen werden Paracetamol/Codein-Suppositorien verabreicht. Neue Schwellungen äußern sich durch lokalen Schmerz und Überwärmung. Bei dem Patienten wurde die R206H-Mutation im *ACVR1*-Gen nachgewiesen (Prof. Dr. Mundlos, Charité, Berlin).

Bei der körperlichen Untersuchung im November 1999 ist SW 12 Jahre alt, 152 cm groß und 50 kg schwer.

Kopf: Das Haar ist leicht struppig und licht, Augenbrauen und Ohrmuschelung sind unauffällig. Es besteht eine leichte Hörminderung beidseits. Aufgrund von Zahnschiefständen erfolgt seit 1,5 Jahren eine Zahnspangenbehandlung.

Obere Extremitäten: Die Schultern werden protrahiert und innenrotiert gehalten, Ante/Retro beidseits 30/0/10°, Ab/Ad 30/0/5° beidseits, Aro/Iro 30/0/30° beidseits. Die Ellenbogengelenke weisen eine Ex/Flex von 0/10/50° auf, die Handgelenke sind normal beweglich, die Daumen beidseits im Grund- und Phalangealgelenk nahezu eingesteift. Die Daumen sind hypoplastisch, es besteht eine Klinodaktylie der

Kleinfinger und auch des vierten Strahls. Schürzen- und Nackengriff sind beidseits nicht möglich.

Wirbelsäule: Die HWS weist eine Rotationsfähigkeit von 10° in beide Richtungen auf, Inklination/Reklination und Seitneigung jeweils etwa 10° . Die BWS und die LWS sind eingesteift, es bestehen zahlreiche paravertebrale Knochenspangen, insbesondere distal der Schulterblätter auch quer verlaufende. Der Patient hat eine geringgradige lumbal-rechtskonvexe und thorakal-linkskonvexe Skoliose. Ossifikation bestehen ventral pectoral. Der Finger-Boden-Abstand beträgt minimal 50 cm

Untere Extremitäten: Die Hüftgelenke sind beidseits deutlich bewegungseingeschränkt. Links gluteal liegen weitere Ossifikationen vor. Die Kniegelenke haben einen Bewegungsumfang von $0/5/120^\circ$ rechts und $0/5/110^\circ$ links, beide Sprunggelenke eine Dorsalextension von 0° und eine Flexion von 45° . Die Großzehen sind hypoplastisch und stehen deutlich valgisch mit eingeschränkter Beweglichkeit. Eine geringgradige Syndaktylie von DII und DIII liegt beidseits vor, die weiteren Zehen haben normale Beweglichkeit.

Abb. 108-114: Patient 16



Abb. 108: Leicht struppiges Haar, sonst unauffällige Fazies.



Abb. 109: Hände mit deutlicher Daumenhypoplasie und Klinodaktylie einzelner Langfinger.



Abb. 110: Füße mit valgischen und hypoplastischen Großzehen.



Abb. 111: Rücken mit deutlich hervortretenden Knochenspangen.

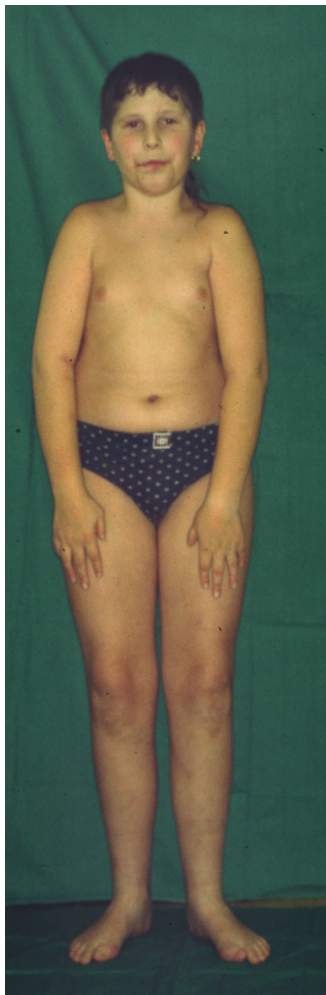


Abb. 112-114: Ganzkörperaufnahmen mit Darstellung der protrahierten Schulterpartie und deutlichen Ossifikationen auf dem Rücken bei insgesamt gering deformierter Statur.

Patient 17:

Patient RZF wurde am 30.9.1965 nach unauffälliger Schwangerschaft 14 Tage nach dem errechneten Termin spontan geboren. Die Eltern waren zum Zeitpunkt der Geburt 27 Jahre (Mutter) und 29 Jahre (Vater) alt. RZF hat eine gesunde Schwester. Das Geburtsgewicht betrug 3760 g, Körperlänge 58 cm, Kopfumfang 37 cm. Eine Hypoplasie der Großzehen fiel bereits bei Geburt auf. Die nächsten Anzeichen von FOP traten im Alter von 6 Monaten auf, als Druckstellen am Rücken des Säuglings anfangen zu ossifizieren. Beginn der Sprachentwicklung unauffällig, freies Laufen mit 14 Monaten möglich. Im Alter von 2 Jahren erfolgte eine Biopsie und Diagnosestellung einer FOP im St. Jürgens Krankenhaus in Bremen. Die histologische Untersuchung erfolgte in der Schweiz (keine genaueren Informationen). Weitere Schwellungen und Ossifikation entstanden dann im Nacken und auf die BWS übergehend. Das rechte Schulter- und Ellenbogengelenk waren ab dem 5. Lebensjahr schon deutlich eingeschränkt beweglich. In den folgenden Jahren entstanden Schwellungen und Ossifikationen am linken und rechten Knie, an der linken Hüfte und nach einem Sturz auch am Unterkiefer. Therapeutisch wurden eine Muskeldurchtrennung und eine γ -Bestrahlung am Unterkiefer durchgeführt. Mit 27 Jahren lag eine Bewegungseinschränkung im Bereich des rechten Hüftgelenkes vor, es folgte eine Operation und die Entfernung eines heterotopen Knochens vom Oberschenkel. Anschließend entstanden lokal neue Ossifikation mit deutlicherer Bewegungseinschränkung als zuvor.

Im Alter von 4-5 sowie von 13-14 Jahren wurde eine Cortisontherapie durchgeführt, mit 18 Jahren eine medikamentöse Therapie mit Bisphosphonaten. Begleitend wurde zeitweise Calcium und Magnesium oral substituiert. In dieser Zeit erfolgte auch die Entfernung der Weisheitszähne ohne dass neue Ossifikationen auftraten. Keine der angewandten Therapien zeigte einen wegweisenden Erfolg. Die üblichen Impfungen wurden intramuskulär verabreicht, darunter zeigten sich lokal keine neuen Ossifikationen, aber in zeitlichem Zusammenhang einmal eine neue Schwellung am Kopf. Die Krankheit verläuft schubweise, die Schübe traten in der Pubertät gehäuft auf, ab dem 30. Lebensjahr deutliche Beruhigung des Krankheitsverlaufes. Als weitere Erkrankung besteht eine Psoriasis.

RZF lebt mit seinen Eltern in einem Haushalt, dreimal pro Woche kommt Hilfe von einer Sozialstation. Der Patient benötigt Hilfe bei der Körperpflege und beim

Ankleiden. Essen ist mit normalem Besteck, Trinken mit einem Strohhalm möglich. Eine Behinderung von 100% ist anerkannt. Es gibt in der Familie keine weiteren Fälle von FOP. Malignome sind bisher nicht aufgetreten.

Die Schulausbildung erfolgte auf der Realschule mit anschließender Ausbildung zum Bürokaufmann und weiter zum Industriefachwirt. RZF ist als Bürokaufmann an 3 Tagen in der Woche für 6 Stunden in einer Firma tätig. Es besteht ein zusätzlicher Computerheimarbeitsplatz in der Wohnung des Patienten, den er an 2 Tagen nutzt. Die Fortbewegung erfolgt mit einem Elektrorollstuhl mit kippbarer Liegefläche. Gehen ist nur noch mit minimalen Schritten möglich, Treppensteigen nicht mehr. RZF hat eine Lungenvitalkapazität von 1,5 Litern (Normwert gesunder Männer > 3-4 Liter). Bei dem Patienten wurde die R206H-Mutation im *ACVR1*-Gen nachgewiesen (Prof. Dr. Mundlos, Charité, Berlin).

Bei der körperlichen Untersuchung im Juni 2000 ist RZF 34 Jahre alt und ca. 64 kg schwer.

Kopf: Es besteht ein unauffälliger Haarwuchs, die Ohren sind normal gemuschelt. Der maximale Zahnreihenabstand ist 5 mm. Bisher wurden außer den Weisheitszähnen keine Zähne entfernt.

Obere Extremitäten: Schürzen- und Nackengriff sind nicht möglich, da beide Schultergelenke in Nullstellung ankylosiert sind. Das rechte Ellenbogengelenk hat einen Bewegungsumfang von Ex/Flex 0/50/70°, das linke ist in 30° ankylosiert. Beide Handgelenke weisen eine Ex/Flex von 0/0/90° auf. Die Finger sind normal beweglich. Die Daumen sind hypoplastisch, die Kleinfinger zeigen eine Klinodaktylie beidseits.

Wirbelsäule: Die HWS-Rotation beträgt 5/0/5°, in Inklination/Reklination sowie Seitneigung ist sie eingesteift. Die Wirbelsäule ist im BWS- und LWS-Bereich vollkommen eingesteift, es besteht eine höchstgradige linkskonvexe Skoliose mit Ausbildung eines großen Rippenbuckels linksseitig, der letztendlich zu einer relativen Beinverkürzung rechts führt.

Untere Extremitäten: Beide Hüftgelenke sind in ca. 30° Flexion ankylosiert, das rechte Kniegelenk besitzt einen Bewegungsumfang von Ex/Flex 0/10/110° und ermöglicht die Restbeweglichkeit beim Gehen, rechts besteht fast eine Ankylose. Die Sprunggelenke besitzen beidseits eine Restbeweglichkeit von 10° aus der Neutralstellung. Die Zehengelenke sind beidseits normal beweglich, bis auf die

Großzehen, die durch die Hypoplasie eingeschränkt sind. Am rechten Fuß besteht eine leichte, am linken Fuß eine deutliche Syndaktylie von DII und DIII.

Abb. 115-123: Patient 17



Abb. 115: Rarefizierte Augenbrauen.



Abb. 116+117: Hände mit hypoplastischen Daumen und Klinodaktylie der Kleinfinger.



Abb. 118+119: Füße mit stark valgischen und hypoplastischen Großzehen.



Abb. 122-122: Ganzkörperaufnahmen mit deutlicher globaler linkskonvexer Skoliose, resultierendem Beckenschiefstand und Beugekontrakturen der unteren Extremität.



Abb. 123: Seitliches Röntgen der HWS mit kräftigen Knochenspangen im Bereich der Nackenstreckmuskulatur im Alter von 18 Jahren.

Patient 18:

Patient MS wurde am 05.10.1962 per Kaiserschnitt entbunden. Das Geburtsgewicht betrug 3750 g, die Körperlänge 54 cm. Die Mutter war zum Zeitpunkt der Geburt 26, der Vater 23 Jahre alt. Eine Fehlbildung der Großzehen fiel schon nach der Geburt auf. Im Alter von 6 Jahren traten Schwellungen im Nacken-, Schulter- und Rückenbereich auf, später auch am rechten Arm. Im weiteren Verlauf dann Schwellungen an den Beinen. Diese äußerten sich vor allem durch Schmerzen. Insgesamt besteht ein schubweiser Verlauf der Erkrankung mit jeweils sehr

unterschiedlicher Dauer der Schübe. Im Alter von 6 Jahren erfolgte in der Winterbergklinik in Saarbrücken eine Biopsie aus Schwellungen am Rücken, die Diagnose war ein gutartiger Muskeltumor. Nach der Biopsie entstand dort eine neue Ossifikation. Durch einen Kollegen der Winterbergklinik Saarbrücken wurde dann die Diagnose FOP gestellt. Nach einer intramuskulären Injektion im Kieferbereich im Alter von 12 Jahren entstand eine Einsteifung im Kiefergelenk. MS besuchte ab dem 9. Lebensjahr eine Behindertenschule.

Der Patient benötigt bei nahezu allen Tätigkeiten Hilfestellung, er lebt mit seinen Eltern in einem Mehrpersonenhaushalt. Hilfe durch einen Pflegedienst wird nicht in Anspruch genommen. Trinken ist mit einem Strohhalm möglich. Seit dem 28. Lebensjahr ist MS auf einen Rollstuhl angewiesen.

In der Familie gibt es keine weiteren Fälle von FOP, der Patient hat zwei gesunde Geschwister.

Der Kontakt zu MS war leider nur mittels Fragebogen möglich, eine persönliche Untersuchung konnte nicht durchgeführt werden. Der Fragebogen wurde dahingehend modifiziert. Eine Fotodokumentation konnte deshalb auch nicht durchgeführt werden.

Kopf: Bei MS besteht ein deutlicher Hörverlust beidseits, er trägt zwei Hörgeräte. Das Kiefergelenk ist eingesteift, der maximale Zahn-Zahnabstand der Schneidezähne beträgt 0 mm. Bisher wurden jedoch keine Zähne entfernt.

Wirbelsäule: Die HWS ist vollkommen eingesteift, die Wirbelsäule ist über die ganze Länge stark bewegungseingeschränkt.

Obere Extremitäten: Beide Schultern sind kaum beweglich, beide Ellenbogengelenke sind ankylosiert. Schürzen- und Nackengriff sind beidseits nicht möglich. Die Handgelenke beidseits sind eingeschränkt beweglich, die Fingergelenke sind vom Bewegungsumfang uneingeschränkt.

Untere Extremitäten: Beide Hüftgelenke sowie beide Kniegelenke sind vollkommen eingesteift, die Sprunggelenke sowie Zehengelenke sind eingeschränkt beweglich.

Eine molekulargenetische Untersuchung im *ACVR1*-Gen erfolgte bisher nicht.

Patientin 19:

Die Patientin LT wurde am 29.9.1992 spontan 24 Tage vor dem errechneten Termin entbunden. Ab der 30. SSW waren vorzeitige Wehen aufgetreten. Das Körpergewicht betrug 2700 g, die Körperlänge 50 cm. Die Mutter war zum Zeitpunkt der Geburt 34, der Vater 28 Jahre alt. Nach der Geburt fielen eine Großzehen- sowie Daumenhypoplasie auf, ebenfalls eine Kleinfingerklinodaktylie. Freies Laufen war im Alter von 13 Monaten möglich. Die Sprachentwicklung war unauffällig. Die Großzehenhypoplasie wurde zunächst als angeborener Hallux valgus gedeutet. Im Säuglingsalter war eine relative Steifheit beim Krabbeln festzustellen. Im Alter von 1,5 Jahren entstand nach einer intramuskulären Impfung eine Ossifikation im rechten Oberschenkel. Die weiteren Impfungen erfolgten bis zum 4. Jahr normal, ab Diagnosestellung einer FOP nicht mehr intramuskulär. Chirurgische Interventionen erfolgten nicht. LT besucht eine Grundschule.

Mit 4,5 Jahren wurde von Frau PD Dr. Tinschert, Medizinische Genetik des Universitätsklinikums Charité Berlin, die Diagnose FOP gestellt. Die Patientin wohnt mit ihrer Familie in einem Mehrpersonenhaushalt. Insgesamt ist die Patientin durch FOP kaum eingeschränkt, es bestehen keine weiteren Erkrankungen. Treppensteigen und Gehen längerer Strecken ist möglich. Es gibt keine familiären Fälle von FOP.

Eine molekulargenetische Untersuchung im *ACVR1*-Gen erfolgte bisher nicht.

Eine persönliche Untersuchung der Patientin war leider nicht möglich, von den Eltern wurde der zugeschickte Fragebogen beantwortet, eine ausführliche Fotodokumentation war ebenfalls nicht möglich.

Die Patientin ist zu diesem Zeitpunkt 7 Jahre alt, 130 cm groß, 25 kg schwer und hat einen Kopfumfang von 54 cm.

Kopf: Unauffällige Haare und Augenbrauen. Keine Sehstörungen. Es besteht eine leichte Schwerhörigkeit beidseits. Die Kieferbeweglichkeit ist nicht eingeschränkt, normale Zahnentwicklung.

Obere Extremitäten: Schulter-, Ellenbogen-, sowie Hand- und Fingergelenke sind nicht eingeschränkt. Schürzen- und Nackengriff sind beidseits gut möglich. Hypoplasie beider Daumen mit Einsteifung im Interphalangealgelenk.

Wirbelsäule: Die HWS ist nur leicht eingeschränkt, die restliche Wirbelsäule uneingeschränkt beweglich. Der Finger-Boden-Abstand beträgt minimal 10 cm.

Untere Extremitäten: Die Hüftgelenke beidseits sowie das linke Knie sind frei beweglich, das rechte Knie ist seit der i.m. Injektion im Alter von 1,5 Jahren im Bewegungsumfang beeinträchtigt. Sprung- und Fußgelenke sind frei beweglich, es besteht eine deutliche Hypoplasie und Valgusdeviation beider Großzehen mit monophalangealen Großzehen (s. Röntgenbild Abb. 125).

Abb. 124 und 125: Patientin 19



Abb. 124: Unauffällige Fazies.

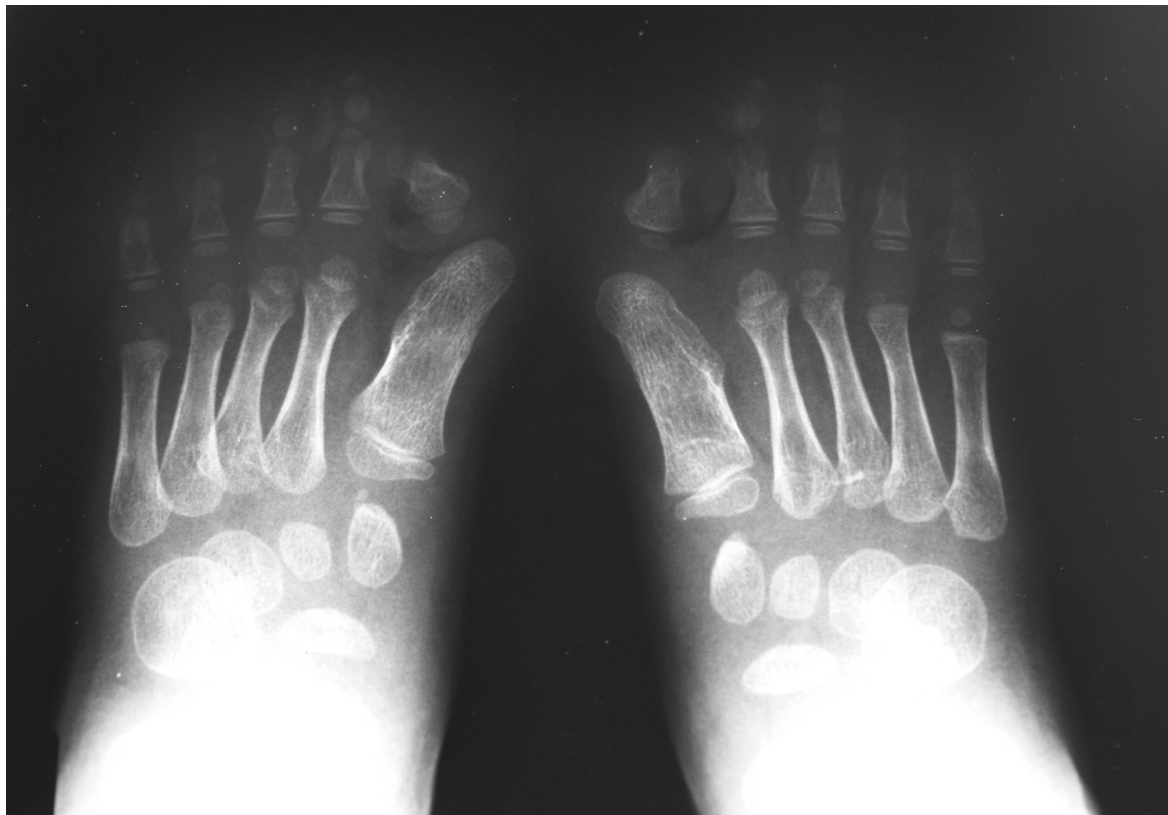


Abb. 125: a.-p.-Röntgen beider Füße mit monophalangealen Großzehen und valgischer Großzehendeformation.

Patientin 20:

Die Patientin AKR wurde am 13.11.1990 nach unauffälliger Schwangerschaft am Termin entbunden. Mutter 31, Vater 51 Jahre alt. Zwei gesunde Geschwister. Das Geburtsgewicht betrug 3250 g, Körperlänge 51 cm, Kopfumfang 33 cm. Es lagen deutliche Hypo- und Aplasien an beiden Händen und Füßen vor. Verdachtsdiagnose war zunächst ein Apert-Syndrom. Im Alter von 3 Monaten entstanden erste Schwellungen in der Nackenregion und an der thorakalen Wirbelsäule, sowie an beiden Schultern und Ellenbogen. Beginn der Sprachentwicklung mit 30 Monaten, freies Laufen mit 20 Monaten möglich.

Die Ossifikationen verlaufen bei AKR schubweise, die Schübe kündigen sich vorher nicht an.

Die bisherige Therapie erfolgte mit Krankengymnastik ab dem 3. Lebensmonat und mit logopädischer Behandlung ab dem 18. Monat. Weiterhin Durchführung von therapeutischem Reiten ab dem Alter von 7 Jahren.

Folgende chirurgische Interventionen wurden durchgeführt:

Operation am Pylorus 1991, Operation der verdeckten Gaumenspalte 1992, Großzehenoperation 1993, Tonsillektomie und Einsetzen eines Paukenröhrchens 1996, Handchirurgische Operation 1997 sowie Operation am Gaumensegel 1998.

Im zeitlichen Umfeld der Tonsillektomie kam es zu neuen Schwellungen am Rücken. Biopsien der Schwellungen wurden nicht entnommen.

Links stärker als rechts hat die Patientin eine Hörminderung. Es bestehen Zahnschiefstände aufgrund eng stehender Zähne. Bei zahnärztlichen lokalen Anästhesien erfolgten intramuskuläre Injektionen ohne nachfolgende Einschränkung der Kieferbeweglichkeit. Ebenso erfolgten intramuskuläre Injektionen in die Skelettmuskulatur ohne nachfolgende Ossifikationen.

Eine 1991 durchgeführte Chromosomenanalyse am Institut für Humangenetik der Universität des Saarlandes erbrachte einen numerisch und strukturell unauffälligen weiblichen Chromosomensatz mit unauffälliger Bänderungsanalyse. In der Familie gibt es keine Fälle von FOP. Die Patientin braucht Hilfe bei der täglichen Hygiene, sie lebt bei den Eltern. Sie betreibt Schwimmen und eingeschränkt Aerobic. Freies Gehen, Treppensteigen und Sitzen ist möglich.

Patientin AKR hat einen deutlich abweichenden Phänotyp, die Diagnose einer FOP ist fraglich. Molekulargenetische Untersuchungen im *ACVR1*-Gen erfolgten bisher bei der Patientin nicht.

Die Diagnose FOP wurde im Alter von 10 Jahren von Prof. Dr. Pontz, Kinderklinik des Klinikums rechts der Isar in München und von Dr. Corell, orthopädische Kinderklinik Aschau, gestellt.

Bei der körperlichen Untersuchung im August 2002 ist AKR 11 Jahre alt, 145 cm groß und wiegt 28 kg, Kopfumfang 54 cm.

Kopf: Auffallend ist der sehr dünne, spärliche Haarwuchs, kaum Augenbrauen. Der maximale Zahn-Zahnabstand beträgt 40 mm, die oberen Schneidezähne sind auffallend groß.

Obere Extremitäten: Schultern und Ellenbogen sind leicht eingeschränkt beweglich. Der Nackengriff ist mit dem rechten Arm nicht durchführbar, der Schürzengriff beidseits nur mit Anstrengung. Auch hierbei ist der rechte Arm hindernd. Die Handgelenke haben einen freien Bewegungsumfang. Die Hände sind 4-strahlig angelegt. Die Fingernägel fehlen, der Daumen und die Kleinfinger sind erheblich verbreitert, die Endphalangen fehlen. Die Finger sind aufgrund der Hypo- und Aplasien bewegungseingeschränkt.

Wirbelsäule: Die HWS ist leicht eingeschränkt rotationsfähig. Die Wirbelsäule ist in BWS und LWS frei beweglich. Der Finger-Bodenabstand beträgt minimal 27 cm.

Untere Extremitäten: Hüft-, Knie- und Sprunggelenke sind frei beweglich. Die Füße sind 5-strahlig angelegt, wobei auch hier die Zehennägel fehlen. Die Großzehe ist verbreitert, DII-DIV hypoplastisch, DII und DIII weisen beidseits eine Syndaktylie auf.

Abb. 126-130: Patientin 20



Abb. 126+127: Auffällige Fazies, nahezu fehlende Augenbrauen und dünner, lichter Haarwuchs. Breite Schneidezähne.



Abb. 128: Dysplastische Fuß- und Zehenanlage, partielle Syndaktylie D2 und D3, Hypo- bis Aplasie von D4 und D5, fehlende Zehennägel.



Abb. 129+130: Dysplastische, vierstrahlige Handanlage, fehlende Fingernägel.

3.2 Klinische Befunde in der Synopse

vgl. Tabelle 5 und 6 im Anhang

3.2.1 Geschlechtsverteilung

Die Geschlechtsverteilung im untersuchten Kollektiv weiblich zu männlich beträgt 10:9.

3.2.2 Geburtsmaße

Bei drei Patienten (12, 14 und 19) zeigte sich ein zu niedriges Geburtsgewicht (Jungen <3000 g, Mädchen < 2800 g (Brandt 1979 und 1980)), das aber, bezogen auf die Schwangerschaftswochen (alle drei sind zu früh entbunden worden), normal ist.

Eine zu niedrige Geburtsgröße (Jungen < 51,8 cm, Mädchen < 51,5 cm) zeigt sich bei Patienten 11, 12, 14, 16 und 19. Bis auf Patient 16 liegen bei allen aber bezogen auf die SSW Normalbefunde vor.

Zusammenfassend zeigen Patienten mit FOP normale Geburtsmaße.

3.2.3 Alter der Eltern

Das väterliche Alter bei Geburt lag bei einer Spannweite von 19-40 Jahren mit einem Mittelwert bei 30 Jahren \pm 6,4 SD, in 3 Fällen bei 40 Jahren.

Das Durchschnittsalter der Mütter lag bei Geburt der Patienten bei 28,1 Jahren.

Damit besteht kein Hinweis für ein erhöhtes väterliches Alter bei FOP.

3.2.4 Erste Schwellungen, Diagnosealter, Fehldiagnosen und Biopsien

Die ersten Schwellungen und Ossifikationen wurden bei den 19 Patienten im Durchschnitt im Alter von 3,7 Jahren festgestellt (Spannweite 0 bis 11 Jahre).

Das Alter, in dem die Diagnose FOP gestellt wurde, lag im Mittel bei 5,2 Jahren (Spannweite von 0,17 bis 14 Jahre), das heißt, die mittlere Zeit zwischen ersten Schwellungen und Ossifikationen und korrekter Diagnosestellung lag bei 1,5 Jahren.

Bei 2 Patienten wurde die Diagnose FOP vor dem ersten Lebensjahr gestellt, bei beiden traten aber auch schon innerhalb des ersten Lebensmonats Schwellungen auf, bzw. waren bei Geburt bereits vorhanden.

Bei 12/19 Patienten erfolgten zur Diagnosestellung Biopsien aus Schwellungen, in 3 Fällen wurde eine FOP diagnostiziert, in 2 Fällen eine Fibromatose, die im Anfangsstadium eine sehr große Ähnlichkeit zu FOP aufweist (Kaplan et al. 1993). Weitere einzelne Diagnosen der Biopsien siehe Tabelle 5 (im Anhang).

Bei 14/19 Patienten wurde initial eine andere Diagnose als FOP gestellt.

Bei 3 Patienten wurde initial eine FOP als Diagnose genannt, aber teilweise mit Latenzzeit zwischen ersten Schwellungen und Diagnosestellung von bis zu 1,5 Jahren. In 2 Fällen wurde die Diagnose über Jahre offen gelassen.

3.2.5 Hypoplasien an Großzehen, Daumen und Fingern

Nur bei Patient Nr. 8 besteht eine normale Großzehenanlage. Bei Patientin Nr. 5 besteht keine Hypoplasie des Daumens und bei 4 Patienten sind keine Hypoplasien der Langfinger nachweisbar (Nr. 1, 4, 5 und 18). Alle anderen Patienten haben Hypoplasien der Großzehen, Daumen und Finger.

3.2.6 Ursache und Lokalisation erster Schwellungen

In 14/19 Fällen traten erste Schwellungen und Ossifikationen spontan auf, in 2/19 Fällen nach einem Trauma, in jeweils einem Fall nach Wespenstich, Verbrennung und intramuskulärer Injektion.

In 10 von 19 Fällen entstanden die ersten Schwellungen und Ossifikationen im Kopfbereich und an der HWS.

17/19 Patienten erhielten intramuskuläre Injektionen, bei 5/17 Fällen traten Ossifikationen danach auf, in 2 Fällen traten zwar Schwellungen im zeitlichen Zusammenhang mit der Injektion auf, aber nicht an der Stelle der Injektion.

3.2.7 Zahnabstände, Hörminderung, Body-Mass-Index

Wie aus den Messwerten in Tabelle 2 (im Anhang) ersichtlich, besteht je nach Affektion der Kiefergelenke und der Kiefermuskulatur eine sehr große Varianz in der möglichen Mundöffnungsfähigkeit, gemessen am größten Abstand der oberen und unteren Schneidezähne bei maximal geöffnetem Mund.

11/19 Patienten haben eine eingeschränkte Mundöffnungsfähigkeit (57,9%), bei 7 Patienten (36,8%) ist dieser Abstand auf unter 10 mm bis zu teilweise 0 mm

eingeschränkt, was entsprechende Probleme bei der Nahrungsaufnahme und der Mundhygiene nach sich zieht.

Bei 8 von 19 Patienten liegt eine Hörminderung vor (42,1 %).

10 von 19 Patienten (52,6%) haben ein grenzwertig niedriges bis deutlich zu niedriges Körpergewicht, nur 2 von 19 Patienten (10,5%) haben Übergewicht.

Dabei wurde bei Kindern eine alters- und geschlechtsadaptierte Einstufung beachtet (Leitlinien der Deutschen Adipositas-Gesellschaft).

3.3 Molekulargenetische Ergebnisse

3.3.1 Molekulargenetische Ergebnisse im *Toll-like Rezeptor 2*-Gen

Bei den durchgeführten Mutationsanalysen im Bereich des Gens *Toll-like Rezeptor 2* konnte ich während meines Aufenthaltes in Philadelphia (unter Prof. Dr. Kaplan, Center for Research in FOP and Related Disorders, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, USA) in keiner der 5 Patienten-DNA-Proben eine Abweichung vom Wildtyp feststellen.

3.3.2 Molekulargenetische Ergebnisse im *ACVR1*-Gen

(Labor Prof. Dr. Mundlos, Medizinische Genetik der Charité in Berlin)

Bei 12 Patienten wurde eine molekulargenetische Untersuchung im *ACVR1*-Gen im Hinblick auf die gefundene Mutation R206H (Shore et al. 2006) durchgeführt (Tabelle 1). Bei 10/12 Patienten wurde die typische R206H-Mutation nachgewiesen. Bei Patientin 11 erfolgte die molekulargenetische Untersuchung an der University of Pennsylvania, USA, es zeigte sich eine untypische Mutation G328W.

Nur bei Patientin Nr. 5 konnte bisher keine Mutation im *ACVR1*-Gen nachgewiesen werden.

Tabelle 1

Patientennr.	Molekulargenetische Untersuchung im ACVR1-Gen (Med. Genetik Charité Berlin, Prof. Mundlos)	Mutation im ACVR1-Gen
1	ja	R206H
2	ja	R206H
3	ja	R206H
4	nein	
5	ja	nein
6	ja	R206H
7	ja	R206H
8	ja	R206H
9	ja	R206H
10	nein	
11	ja (Untersuchung: University of Pennsylvania)	G328W
12	nein	
13	nein	
14	nein	
15	ja	R206H
16	ja	R206H
17	ja	R206H
18	nein	
19	nein	

3.4 Ergebnisse zum metacarpophalangealen Profil

Bei 7/19 Patienten wurde ein Röntgenbild der Hand zur Verfügung gestellt, aus dem ein metacarpophalangeales Profil (MCP) erstellt werden konnte.

In den folgenden Grafiken werden zunächst ein idealisiertes MCP (Abb. 131) und dann die Profile der 7 FOP-Patienten (Abb. 132-138) dargestellt. Im Anschluss daran ein Mittelwert-Profil der 7 Patienten (Abb. 140) und ein Vergleich mit dem Mittelwert-Profil, das Poznanski 1983 von 5 FOP-Patienten angefertigt hat und das im Antro-Programm von F. Hosenfeld hinterlegt ist. (Abb.141)

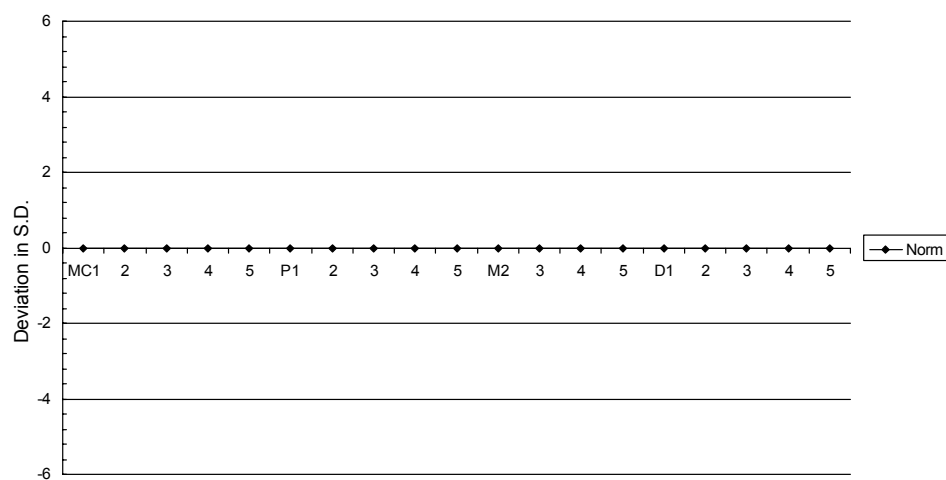


Abb. 131: MCPP einer idealisierten Hand. MC=Metacarpalia, P=proximale Phalangen, M=mittlere Phalangen, D=distale Phalangen. 1-5 = Digiti I-V

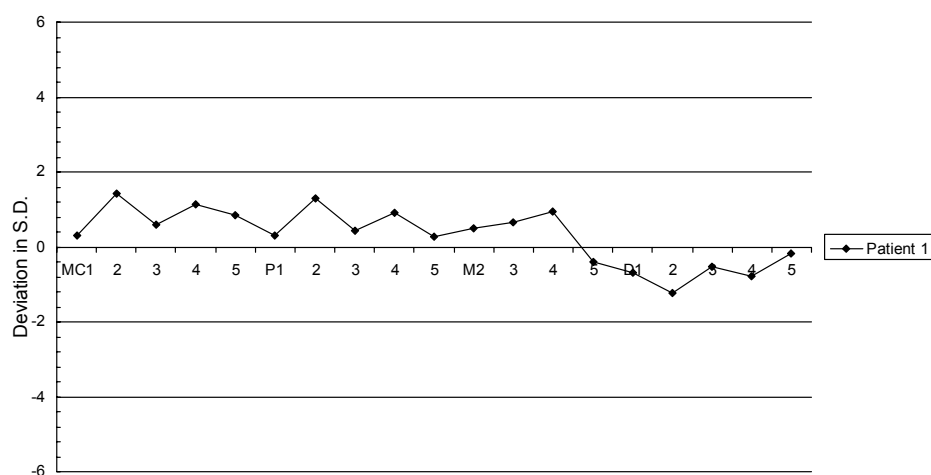


Abb. 132: MCPP Patient 1

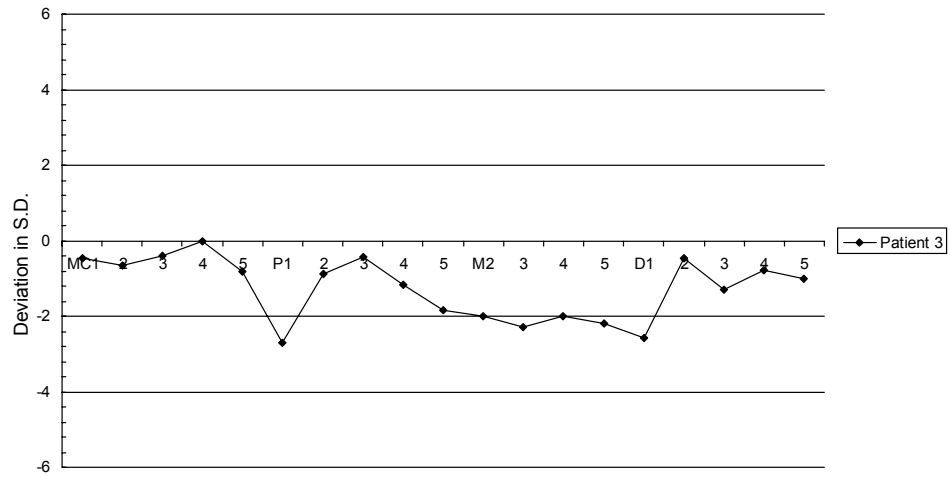


Abb. 133: MCPP Patient 3

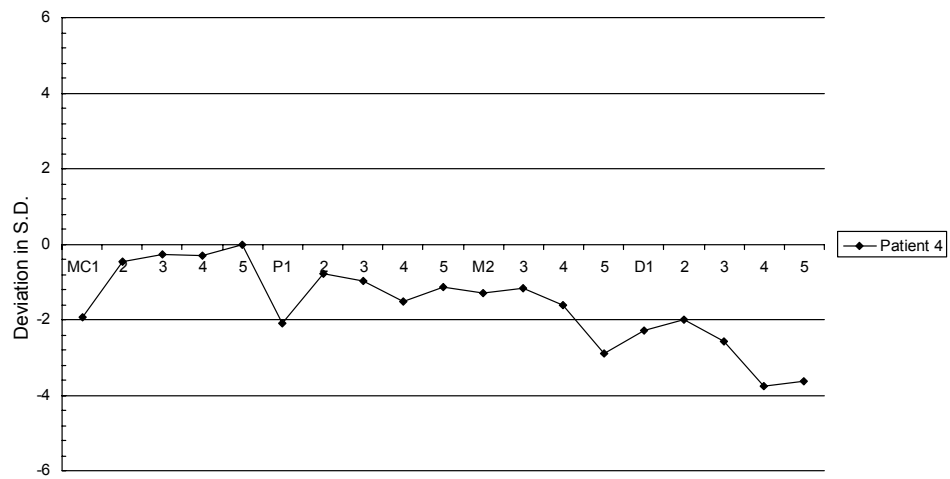


Abb. 134: MCPP Patient 4

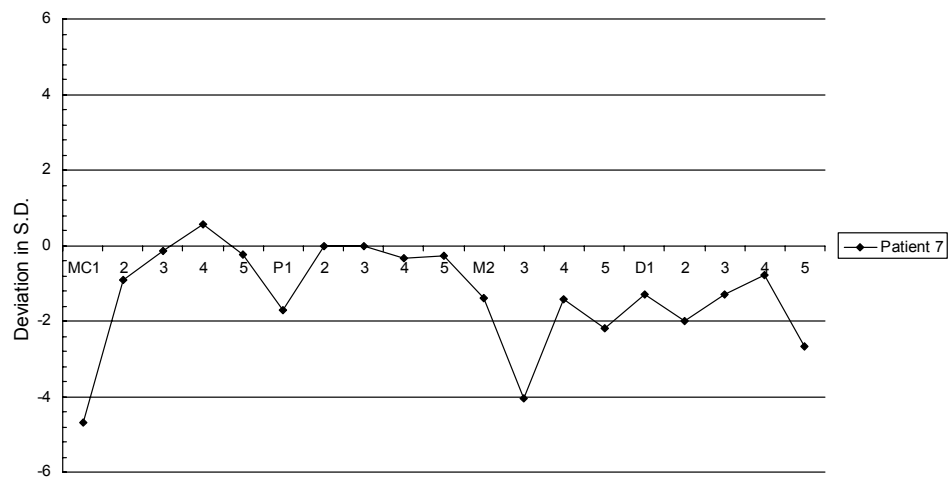


Abb. 135: MCPP Patient 7

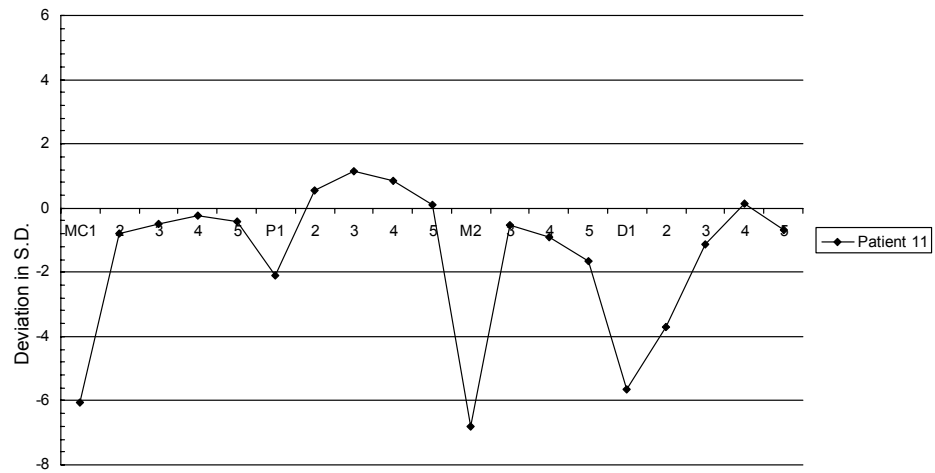


Abb. 136: MCPP Patient 11

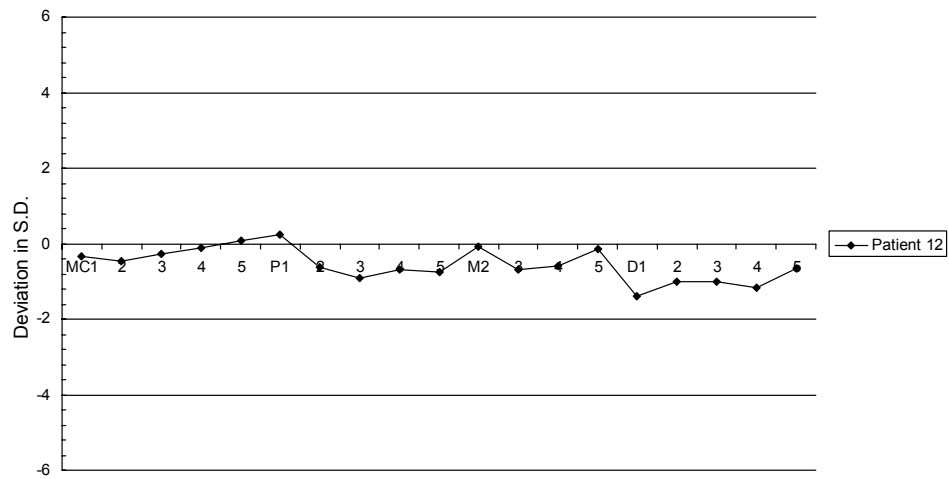


Abb. 137: MCPP Patient 12

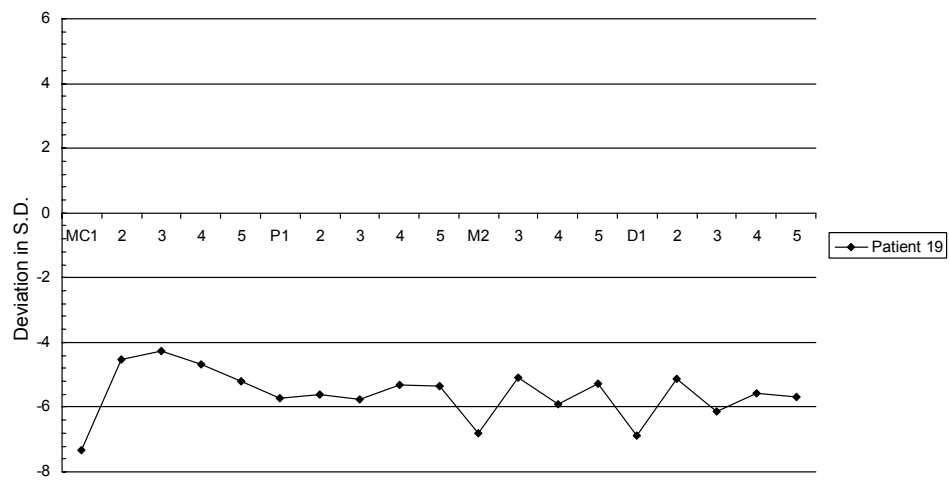


Abb. 138: MCPP Patient 19

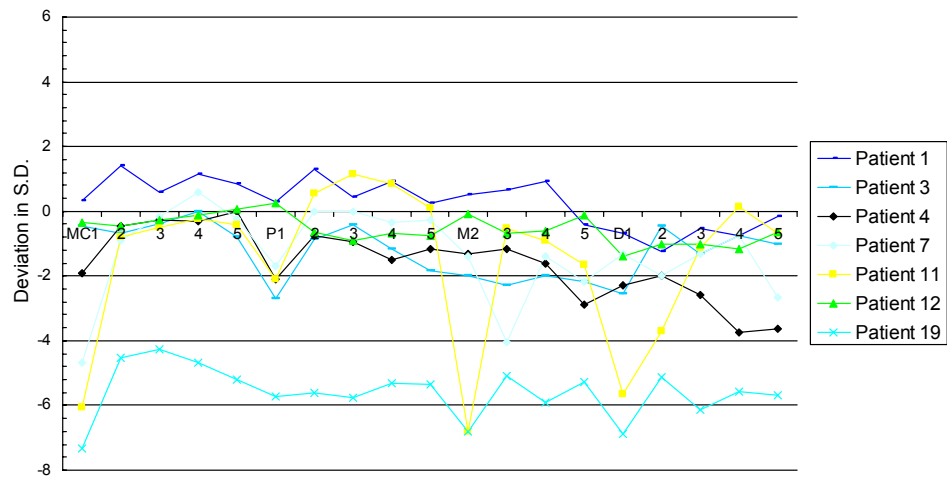


Abb. 139: Synopse der MCPP's aller 7 Patienten

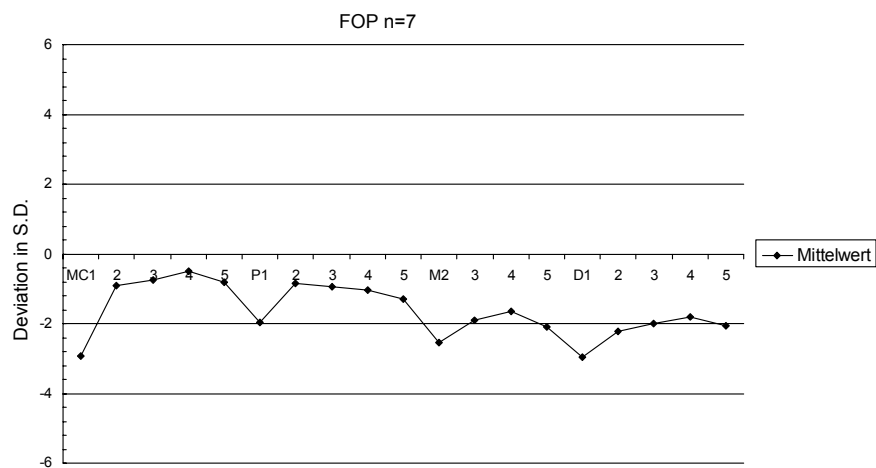


Abb. 140: MCPP mit Mittelwert der 7 Patienten

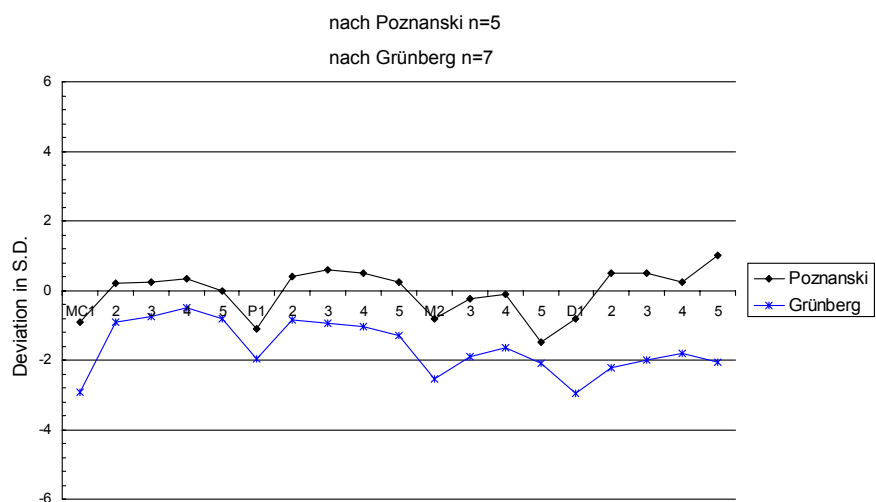


Abb. 141: Mittelwert-MCPP von Poznanski (aus dem Programm Antro) und vorliegender Studie im Vergleich

Die erstellten metacarpophalangealen Profile zeigen in der Zusammenschau (Abb. 139) eine deutliche Übereinstimmung mit Verkürzung des gesamten ersten Strahles in Metacarpale 1, sowie der proximalen und distalen Phalanx und weniger deutlich eine Verkürzung der Mittelphalanx des zweiten Handstrahls. Trotzdem gibt es auch deutliche Abweichungen von dem Mittelwert-MCPP, wie sich bei den Patienten 1, 3 und 12 zeigt.

Als Maß für die Normabweichung wurde der Mittelwert der einzelnen Z-Werte (\bar{Z}) für jeden Patienten errechnet, sowie der Mustervariabilitätsindex σ_Z , als Maß für die Dysmorphie einer Hand (Tabelle 2).

Tabelle 2

Patient Nr.	Mittelwert der Z-Werte	Mustervariabilitätsindex σ_Z
1	0,31	0,73
3	-1,26	0,81
4	-1,61	1,06
7	-1,31	1,34
11	-1,49	2,29
12	-0,55	0,43
19	-5,59	0,76

Dabei zeigt sich, dass bei 6 der 7 untersuchten Patienten ein Mittelwert der Z-Werte von unter 0 vorliegt, also eine eher kleine Hand. Nur Patientin 1 zeigt einen Wert über 0, d.h. eine etwas größere Hand als das Normmaß. Patientin 19 zeigt eine starke Abweichung nach unten, also eine sehr kleine Hand.

Der Mustervariabilitätsindex σ_Z ist bei allen Probanden bis auf Patientin Nr. 12 größer als 0,6, was Garn et al. 1987 als Grenzwert für eine normale Hand festlegen.

3.5 Ergebnisse zur Häufigkeit von FOP

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung gelang es erst in den letzten Jahrzehnten epidemiologische Daten über FOP zu gewinnen. Während Münchmeyer 1869 noch das Virchow'sche Werk über die Geschwülste heranzog und dadurch sowie durch eigene Kenntnis 11 Erkrankungsfälle von FOP dokumentieren konnte, wurde es Connor und Evans 1982 aufgrund eines landesweiten Meldeverfahrens möglich, im

Vereinigten Königreich von Großbritannien 44 Fälle von FOP zu untersuchen. Sie schlossen daraus auf eine Prävalenz von $0,61 \times 10^{-6}$.

Zurzeit (2008) sind der Selbsthilfegruppe FOP e.V. und mir 28 in Deutschland lebende und dort auch geborene FOP-Patienten bekannt. Bei einer Prävalenz von $0,61/1$ Million Einwohner wären demnach bei einer Einwohnerzahl von 82,443 Millionen Einwohnern in Deutschland (Statistisches Bundesamt, II. Quartal 2005), etwa 50 Patienten mit FOP zu erwarten. Sicherlich ist durch eine oft zurückgezogene Lebensweise, eine lange dauernde oder nicht stattfindende Diagnosestellung oder mangelndes Interesse an einer Selbsthilfegruppe eine vollständige Sammlung aller FOP-Fälle nicht möglich. Die Arbeit der Selbsthilfegruppe für FOP-Erkrankte, insbesondere die Öffentlichkeitsarbeit, hat jedoch gezeigt, dass zu einer großen Anzahl der Patienten Kontakt hergestellt werden konnte.

In Deutschland ist derzeit keine Familie bekannt, in der FOP in mehreren Generationen vorkommt. In einer Familie besteht bei zwei Kindern eine FOP-Erkrankung, der Vater soll eine sehr späte Krankheitsmanifestation (nach dem dreißigsten Lebensjahr) gehabt haben. Dieser ist aber bereits verstorben, sodass eine klinische und molekulargenetische Untersuchung nicht mehr möglich ist. Diese Familie ist in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht integriert, da sie mir erst nach Beendigung der Datenaufnahme bekannt wurde.

3.6 Progression der Erkrankung

Besonderes Augenmerk legte ich bei der Anamnese und Untersuchung der Patienten auf die ersten Anzeichen der Erkrankung, die Eltern und Ärzten auffielen, weiterhin auch auf das weitere Fortschreiten der Erkrankung in Bezug auf die Topologie. Dieses halte ich für wichtig, da die Kenntnis der meist ähnlich ablaufenden Krankheitsentwicklung für eine frühe Diagnose und krankheitsgerechte Behandlung notwendig ist.

Bei der Geburt wurden in 16 von 19 Fällen auffällige Zehen registriert. In 15 Fällen lag ein Hallux valgus mit unterschiedlich stark ausgeprägter Hypoplasie vor, in einem Fall eine Großzehenaplasie.

Bei 14 von 19 Patienten (73,7%) traten die ersten Schwellungen spontan auf, in 2 Fällen nach einem Sturz, in jeweils 1 Fall nach Wespenstich, Verbrennung und intramuskulärer Injektion. In 10 von 19 Fällen (52,6%) entstanden die ersten Schwellungen und Ossifikationen im Kopfbereich und an der HWS. Im weiteren Verlauf entwickelten sich dann häufig Schwellungen im Bereich der Schultern, BWS, LWS und dann der Extremitäten, wobei die distalen Gelenke (Handgelenk und distal davon, sowie Sprunggelenke und distal davon) weniger betroffen waren.

17/19 Patienten (89,5%) erhielten intramuskuläre Injektionen, danach traten bei 7/17 Patienten (41,2%) neue Ossifikationen auf.

In Tabelle 3 wird der anamnestisch erfasste Ablauf für alle Patienten dargestellt.

Tabelle 3

Patientennr.	Beginn und Verlauf der Ossifikationen
1	Hinterkopf, HWS, BWS
2	LWS, Schulterblatt rechts, Stirn (traumatisch)
3	Kopf, HWS, rechter Arm, BWS, LWS, Knie
4	HWS (durch Wespenstich), Arme
5	Hüfte, dann schleichender Fortgang
6	Hals, Kopf (traumatisch), HWS, Schultern, BWS, LWS, Arme, Knie, Hüfte
7	linke Schulter, BWS
8	HWS, Schultern, BWS, LWS
9	LWS (traumatisch), BWS, Schultern
10	Bein (nach Verbrennung), HWS, Schultern, BWS
11	rechtes Schulterblatt, LWS
12	HWS, BWS, LWS, Schultern
13	Hinterkopf (traumatisch), Kiefer, HWS, Schultern, BWS, LWS
14	linker Ellenbogen, HWS, BWS, LWS, Hüfte
15	Stirn, Hinterkopf, HWS, BWS, Hüfte, Knie
16	Hinterkopf, Hals, Ellenbogen
17	BWS, HWS, Schultern, Ellenbogen, Knie
18	HWS, Schultern, BWS, LWS, rechter Arm
19	rechter Oberschenkel (durch intramuskuläre Injektion)

Die ersten Schwellungen wurden bei den erfassten Patienten im Durchschnitt im Alter von 3,7 Jahren festgestellt (Spanne 0 bis 11 Jahre), das durchschnittliche Alter, in dem die Diagnose „FOP“ gestellt wurde, betrug 5,2 Jahre (Spanne von 0,17 bis 14 Jahre). Damit bestand eine Zeit von durchschnittlich 1,5 Jahren (Spanne 0 bis 7 Jahre) zwischen Erstmanifestation von Schwellungen und Diagnosestellung einer Fibrodysplasia ossificans progressiva, wobei bei 16 von 19 Patienten eine Großzehendys- bzw. -aplasie bereits bei Geburt festgestellt worden war. Außer dem Ablauf mit zunächst auftretenden Schwellungen an Kopf und HWS und dann weiterem Fortschreiten nach distal und kaudal und oft noch gut erhaltener

Beweglichkeit von Hand- und Fingergelenken sowie Sprung- und Fußgelenken, zeigt sich kein regelhafter Verlauf der Erkrankung. Nach Beginn mit Schwellungen und Ossifikation im jüngeren Kindesalter mit unregelmäßig auftretenden Schüben, zwischen denen Wochen und Monate liegen können, verlangsamt sich das Fortschreiten der Erkrankung im postpubertären und Erwachsenenalter. Die Immobilität nimmt aufgrund der zunehmenden gelenknahen und gelenküberschreitenden Ossifikationen im Krankheitsverlauf zu. Keiner der minderjährigen Patienten ist auf den Rollstuhl angewiesen, aber 5/10 der erwachsenen Patienten.

Ein regelhafter Zusammenhang zwischen Ausmaß der Zehen- und Fingerhypoplasie und Schwere und Verlauf der FOP-Erkrankung lässt sich nicht durchgehend feststellen: Patienten 5, 8 und 12 haben keine Großzehenhypoplasie, sondern nur einen Hallux valgus, Patient 8 zeigt im Vergleich mit dem Kollektiv aufgrund von weitreichenden Bewegungseinschränkungen und massiven heterotopen Ossifikationen einen sehr schweren Verlauf. Patient 5 hat insgesamt einen untypisch leichten Verlauf, Patient 12 einen eher leichten Krankheitsverlauf mit spätem Beginn. Patient 11 hat eine Großzehenaplasie und einen sehr schweren Krankheitsverlauf. Es mag also eine Korrelation zwischen Ausmaß der Finger- und Zehenhypoplasie und Schwere des Krankheitsverlaufes geben. Diese ist aber bisher aufgrund der geringen Fallzahlen und der noch nicht vollständig vorliegenden Mutationsanalysen noch nicht weiter zu spezifizieren.

Der älteste Patient dieser Studie ist inzwischen 45 Jahre alt (Patient Nr. 18), Patientin Nr. 7 verstarb mit 37 Jahren an einer Pneumonie.

3.7 Therapieversuche

Die Patienten wurden auch im Hinblick auf erfolgte konservative Therapieversuche und deren Auswirkungen befragt. Nahezu bei allen Patienten wurden Medikamente zur Linderung von Schmerzen im akuten Schub verwendet. Bei vielen Patienten wurden Therapieversuche mit nicht-steroidalen Antirheumatika, Kortikoiden oder auch Bisphosphonaten durchgeführt. Ergänzend erfolgten teilweise Krankengymnastik und physikalische Maßnahmen (s. Tabelle 4).

Tabelle 4

Patientennr.	Erfolgte konservative Therapiemaßnahmen
1	keine erfolgt
2	Krankengymnastik
3	kurzfristige Kortikoideinnahme
4	„Kediphon“ (in Russland), Krankengymnastik
5	Krankengymnastik, Acetylsalicylsäure über einige Monate
6	Bisphosphonate über einige Monate, Kortikoide kurzfristig
7	Chemotherapie bei Fehldiagnose eines bösartigen Tumors
8	Bisphosphonate über 6 Jahre (6. bis 12 Lebensjahr)
9	Diclofenac und Acetylsalicylsäure im akuten Schub
10	4 Monate Chemotherapie bei Fehldiagnose einer Fibromatose im 7. Lebensjahr, Bestrahlung im 8. Lebensjahr, Bisphosphonate, Prednison und Indometacin im 9.-11. Lebensjahr im akuten Schub, Tibetische Medizin (Kräuter)
11	Prednison und COX-2-Hemmer perioperativ bei Knochenspornexzision, Tibetische Medizin
12	balneophysikalische Therapie, Diclofenac im akuten Schub
13	im 2.-6. Lebensjahr Bisphosphonattherapie
14	Bisphosphonate kurzzeitig
15	8-wöchige Kortisontherapie im Alter von 2 Jahren, bei Fehldiagnose Borreliose 7-wöchige Antibiotikatherapie mit Azithromycin. Im 3.-5. Lebensjahr täglich 3-mal Indometacin oral.
16	6.-8. Lebensjahr Bisphosphonate, Nachtlagerungsschienen für Daumen und Großzehen.
17	Bestrahlung am Unterkiefer im 4. Lebensjahr, Kortikoidtherapie im 4. und 5. Lebensjahr, sowie im 13.-14. Lebensjahr, Bisphosphonate im 18. Lebensjahr.
18	keine erfolgt
19	keine erfolgt

Bei keiner dieser Maßnahmen zeigte sich eine deutliche Verbesserung des Krankheitsverlaufes, allenfalls eine gefühlte Verlangsamung des Fortschreitens, sodass die medikamentösen Therapieversuche aufgrund mangelnder Nachweisbarkeit der Wirksamkeit nach unterschiedlicher Behandlungsdauer beendet wurden.

4 Diskussion

Die Fibrodysplasia ossificans progressiva ist eine sehr seltene Erkrankung des Bewegungsapparates. Seit über 270 Jahren wird sie in der medizinischen Literatur beschrieben, seit einigen Jahrzehnten zeigen sich neben den Einzelfallbeschreibungen zunehmend Untersuchungen an Patientenkollektiven. Durch Einführung genetischer Untersuchungsmöglichkeiten konnte im Verlauf der letzten zwei Jahrzehnte die genetische Störung eingegrenzt und letztendlich im Jahr 2006 das zugrunde liegende Gen gefunden werden. Zunächst wurden nur „klassische“ FOP-Patienten einbezogen, die die typischen klinischen Anzeichen hatten, diese wiesen alle dieselbe Mutation (R206H) im *ACVR1*-Gen auf. Neuere Untersuchungen zeigen, dass auch andere Mutationen in diesem Gen vorhanden sind (Furuya et al. 2008, Kaplan et al. 2008), wie auch bei Patientin 11 dieser Studie.

Dennoch ist das ärztliche Kennen und Erkennen der Erkrankung der unmittelbare Startpunkt, durch den sich die weitere Entwicklung von Fibrodysplasia ossificans progressiva in jedem einzelnen betroffenen Individuum entscheidet. Durch die „Reaktion“ der Erkrankung auf traumatische Ereignisse, die nicht selten iatrogener Natur sind, hat der Arzt/die Ärztin unmittelbaren Einfluss auf den langfristigen Krankheitsverlauf.

Insofern sind das Wissen des Mediziners und auch der weitere diagnostische und therapeutische Ablauf eminent wichtig.

In dieser Studie habe ich versucht, ein möglichst umfassendes Bild der klinischen Befunde der Patienten mit FOP zu zeichnen, die mir während der Datenerhebung zu dieser Arbeit vom Juli 1999 bis zum Juli 2004 bekannt wurden.

Dabei sollten folgende Fragen geklärt werden:

1. Wie ist die Prävalenz im Vergleich zu Zahlen aus Großbritannien (Connor, Evans, 1982)
2. Welche klinischen Merkmale gibt es bei Geburt, bei Ausbruch und im Verlauf

- der Erkrankung? Zeigt sich ein einheitlicher Phänotyp? Wie lang ist der Zeitraum bis zur Stellung der richtigen Diagnose?
3. Gibt es bestimmte Auslöser für den Ausbruch der Erkrankung und neue Schwellungen und Schübe?
 4. Welche Fehldiagnosen werden im Laufe der Diagnosefindung gestellt?
 5. Findet sich bei den Vätern der Erkrankten ein erhöhtes Alter?
 6. Treten typische Begleiterkrankungen auf und gibt es Hinweise für eine maligne Entartung der Ossifikationen?
 7. Wie hoch ist die Lebenserwartung und gibt es Faktoren, die eine Prognose des Krankheitsverlaufs ermöglichen?
 8. Zeigen sich Gründe für die häufig auftretende Kachexie der Patienten?
 9. Ist in dem Kandidaten-Gen *Toll-like Rezeptor 2* eine Mutation bei Fibrodysplasia ossificans progressiva - Erkrankten nachzuweisen?
 10. Ist bei allen Patienten eine Mutation im *ACVR-1*-Gen nachweisbar?
 11. Gibt es ein spezifisches metacarpophalangeales Profil?
 12. Wie sind die aktuellen Therapieoptionen?

4.1 Diskussion der klinischen Ergebnisse (Frage 1-8)

In der vorliegenden Arbeit konnten 19 Patienten mit Fibrodysplasia ossificans progressiva (10 weiblich, 9 männlich) aus Deutschland und der Schweiz detailliert befragt werden. 17/19 Patienten konnten körperlich untersucht werden und es erfolgte eine ausführliche fotografische Dokumentation.

Insgesamt wurden mir während und im Anschluss an die Datenerhebung dieser Arbeit 28 in Deutschland geborene FOP-Patienten bekannt, im angrenzenden europäischen Ausland lebende oder nach Deutschland zugezogene Patienten ausgenommen. Dies entspricht einer Prävalenz von $0,34 \times 10^{-6}$ (Bevölkerung Deutschland 82,443 Millionen (Statistisches Bundesamt, II. Quartal 2005)), im Gegensatz zu $0,61 \times 10^{-6}$, wie Connor und Evans 1982 in Großbritannien feststellen konnten. Diese Differenz mag aber durchaus auf der noch nicht vollständig erfassten Zahl von FOP-Patienten in Deutschland beruhen, da es kein nationales Register gibt, in dem Erkrankungsfälle zentral aufgenommen werden, wie es bei der Erhebung von Connor und Evans in Großbritannien der Fall war. Außerdem führen Betroffene

aufgrund ihrer Erkrankung häufig eine zurückgezogene Lebensweise, sind nicht an einem Kontakt mit anderen Erkrankten bzw. der Selbsthilfegruppe für FOP-Erkrankte interessiert bzw. teilweise noch nicht richtig diagnostiziert.

Gerade in den letzten Jahren sind durch die forcierte Öffentlichkeitsarbeit der Selbsthilfegruppe für FOP-Erkrankte noch weitere auch ältere Patienten bekannt geworden und erhöhen so sukzessiv die Anzahl der Patienten in Deutschland und damit die Prävalenz. Ob im weiteren Verlauf ähnliche Zahlen wie in Großbritannien zu finden sind, bleibt abzuwarten.



Abb. 142: 18 von 19 Patienten dieser Studie, ergänzt um 10 weitere Patienten aus dem europäischen Ausland, die Kontakt mit der deutschen Selbsthilfegruppe halten.

Das erste klinische Merkmal, das bei den von mir untersuchten Patienten in 16 von 19 Fällen schon nach der Geburt auffiel, war eine Hypoplasie mit Valgusdeviation der Großzehe, in einem Fall sogar eine Aplasie beider Großzehen. Dies entspricht einer Häufigkeit von 84% im Vergleich zu 95%, die in der Literatur genannt werden (Schroeder und Zasloff 1980, Kaplan et al. 2005). Diese Differenz mag aufgrund der nur geringen Anzahl der Patienten entstehen, bei der drei Patienten mit unauffälligen Großzehen einen großen Anteil ausmachen.

Fehlbildungen der Hände waren bei den Patienten dieser Studie sehr häufig: Eine Hypoplasie der Daumen in 17/18 Fällen (94,4%) und etwas seltener eine Klinodaktylie der Kleinfinger in 14/18 Fällen (77,8%).

Der einzige Fall ohne Daumenhypoplasie in der vorliegenden Studie ist Patientin Nr. 5, die allerdings auch einen milden Krankheitsverlauf hat. Von Patient Nr. 18 liegen nur eigenanamnestische Angaben vor, die in dieser Hinsicht nicht verwertbar sind. Im Gegensatz dazu stehen die Angaben in der Literatur, die eine Daumenhypoplasie nur bei etwa 59% der Patienten beschreiben (Connor und Evans 1982), bzw. 50%, (Kaplan et al. 2005). Die Diskrepanz zu den bereits publizierten Daten der vorhergehenden Studien lässt sich nicht schlüssig erklären, eventuell wurden die Handauffälligkeiten anders bewertet oder sie treten aus ungeklärten Ursachen in meinem Patientenkollektiv häufiger auf. Grundsätzlich besteht auch die Möglichkeit, dass geringe Hypoplasien des Daumens und der Finger nicht beschrieben wurden. Klinisch wirken die oft schlanken Hände und Finger eher groß, sind aber bei Auswertung von Handröntgenbildern fast immer klein. Leider konnten nur von 7 Patienten Handröntgenbilder ausgewertet werden (s. Diskussion zum MCPD), da die Patienten aufgrund ihrer Immobilität teilweise nur unter großen Umständen Röntgenbilder hätten anfertigen lassen können.

Unter einer Hypakusis leiden 8/19 (42,1%) der Patienten. Dies wird in der Literatur auf Ossifikationen im Bereich der Gehörknöchelchen-Kette, mit der Folge einer Schallleitungsschwerhörigkeit, zurückgeführt und durch Levy et al. (1999) bei ca. 52% der Patienten angegeben. Damit liegt in dieser Studie eine ungefähr gleiche Häufigkeit vor.

Einen streng einheitlichen Phänotyp gibt es bei FOP nicht, aber einige wiederkehrende Auffälligkeiten. Dazu zählen in allererster Linie die hypoplastischen und valgischen Großzehen, bei einigen Patienten treten auch Großzehenaplasien auf, sowie die Hypoplasie der Daumen. Es ist zu erwähnen, dass die Hypoplasie der Großzehen in der Regel deutlich stärker ausgeprägt ist als die der Daumen. Weiterhin eine teilweise schon bei Geburt vorliegende relative Bewegungseinschränkung der HWS durch Dysplasie der Facettengelenke. Fazial fallen eine Rarefizierung der Augenbrauen und Ausdünnung des Haupthaars sowie

Zahnstellungsanomalien auf. Im weiteren Lebensverlauf treten die ossifikationsbedingten körperlichen Einschränkungen in den Vordergrund mit hochgradiger Bewegungseinschränkung der gesamten Wirbelsäule, häufig folgender Skoliose bei asymmetrisch auftretenden und das gleichmäßige Wachstum störenden heterotopen Ossifikationen, welche auch zu Asymmetrien im Gesichtsbereich führen können. Zusätzlich zeigen sich auch Bewegungseinschränkungen und Kontrakturen der zunächst stammnahen und im Verlauf auch stammferneren Extremitätengelenke (vgl. Kaplan et al. 2005). Auffällig ist auch die häufig auftretende Untergewichtigkeit bis hin zur Kachexie, die auch in der Literatur beschrieben wird (Tünte et al.).

Es besteht ein langes Zeitintervall zwischen ersten klinischen Anzeichen (auffällige Großzehendeformitäten bei Geburt), Auftreten erster Schwellungen im Alter von durchschnittlich 3,7 Jahren (Spanne 0-11 Jahre) und Stellen der richtigen Diagnose im Alter von 5,2 Jahren (Spanne 0,17 bis 14 Jahre). Damit besteht in dieser Studie im Mittelwert eine Zeit von 1,5 Jahren zwischen dem Auftreten von ersten Schwellungen und der Diagnosestellung einer FOP. In der Literatur finden sich unterschiedliche Durchschnittswerte für das Auftreten erster Schwellungen von 3-5 Jahren und eine Diagnosedauer von durchschnittlich 3,1 Jahren (Connor und Evans 1982, Cohen et al. 1993).

Die schmerzhaften Schwellungen, die in den meisten Fällen (14/19) spontan auftreten und zumeist im HWS-, Schulter- und Kopfbereich beginnen, sind sehr häufig Anlass für eine weitergehende Diagnostik und führen dann auch zur Diagnosestellung. Die Neigung zur Ossifikation scheint davon abhängig zu sein, an welcher Körperstelle die Schwellung auftritt. Im Verlauf ossifizieren diese Schwellungen meist und führen dann zu den typischen Bewegungseinschränkungen der Patienten. Es gibt aber durchaus Schwellungen, auch traumatischer Genese, die im Verlauf abklingen und nicht zu bleibenden Ossifikationen führen. Dieses konnte vor allen Dingen bei Kleinkindern im Bereich der Stirn festgestellt werden. Häufig treten die Schwellungen schubweise für einige Tage auf und sind dann gefolgt von wochen- bis monatelangen Ruhephasen, wobei insbesondere die Kinder- und Jugendzeit von diesen Schüben geprägt ist. Nach der Pubertät verlangsamt sich

dann das Fortschreiten der Erkrankung und die Schübe mit neuen Schwellungen werden weniger (vgl. Kaplan et al. 2005).

Traumatische Auslöser für neue Schwellungen sind Stürze und Prellungen, intramuskuläre Injektionen (Impfungen, Lokal- und Regionalanästhesie) oder operative Eingriffe (Biopsien, Tumorexzisionen, anderweitige Operationen), aber auch Verbrennungen oder Insektenstiche, was wiederum die Bedeutung einer frühen Diagnose verdeutlicht.

Bei 7 von 17 Patienten (41,2 %) führten intramuskuläre Injektionen zu Schwellungen und Ossifikationen im Bereich der Injektionsstelle, in 2 Fällen zeigten sich Ossifikationen an anderen Körperpartien, die aber im zeitlichen Zusammenhang mit der Injektion auftraten.

Bei 11 Patienten erfolgten insgesamt 26 operative Eingriffe zur Tumorentfernung, Ossifikatentfernung oder Probeentnahme, wobei in 21/26 Fällen lokale Rezidive in Form von erneuten Schwellungen und Ossifikationen entstanden (80,8%). Dazu gibt es in der Literatur bisher keine Vergleichszahlen.

Da aufgrund der Schwellung häufig zuerst an einen Tumor gedacht wird, erfolgen häufig initial Biopsien. 12/19 Patienten (63,2%) wurden biopsiert in 7/12 Fällen (58,3%) wurde die Diagnose eines malignen aber meist unklaren Tumors gestellt. Die diagnostische Deutung des Biopsats wird häufig erschwert, da histologisch eine akute FOP-bedingte Schwellung starke Ähnlichkeit zu einer aggressiven Fibromatose aufweist (Kaplan et al. 1993). Nur in 3/12 Fällen (25%) wurde nach der histologischen Begutachtung direkt eine FOP-Erkrankung diagnostiziert.

Ein fortgeschrittenes Alter des Vaters bei der Zeugung wurde in vorausgehenden Publikationen (Tünte et al. 1967, Rogers et al. 1979) als ein Faktor für das Auftreten von FOP diskutiert, konnte in dieser Studie aber nicht gefunden werden. Das väterliche Alter bei Geburt lag im Mittel in dieser Studie bei 30 Jahren \pm 6,4 SD (Spannweite 19-40 Jahre) und nur in 3/19 Fällen bei 40 Jahren. Das Durchschnittsalter der Mütter lag bei Geburt der Patienten bei 28,1 Jahren. Damit liegt das Durchschnittsalter der Väter sogar gering unter dem Durchschnittsalter von 30,8 Jahren, das Rost et al. 2003 in Bayern in der Normalbevölkerung feststellen konnten („Bamberger-Ehepaar-Panel“:

Durchschnittliches Alter von Müttern in Deutschland bei Geburt 28,3 Jahre, Väter 30,8 Jahre, Untersuchungszeitraum 1988-2002).

Somit ist bei den Vätern der FOP-Patienten der vorliegenden Studie, im Gegensatz zu den Erhebungen von Tünte sowie auch Rogers, keine Erhöhung des väterlichen Alters vorhanden.

Bei den 19 FOP-Patienten dieser Studie traten wenige Nebenerkrankungen auf: Bei 3 Patienten bestehen Zeichen einer atopischen Dermatitis, bei je einem Patienten eine Hausstaub- und Katzenhaarallergie, eine saisonale Konjunktivitis sowie eine Psoriasis. Bei 3 Patienten trat im Kindesalter eine temporäre Diuresis nocturna auf, nachdem sie bereits „trocken“ waren. Dies lässt sich wahrscheinlich auf die psychische Belastungssituation der Patienten im Umgang mit der Erkrankung zurückführen.

Bei keinem Patienten unseres Kollektivs wurde eine maligne Entartung von heterotopen Ossifikationen beobachtet.

Bei allen hier untersuchten Patienten zeigte sich als belastende Komplikation eine Einschränkung der Beweglichkeit der Wirbelsäule, insbesondere der HWS, der Extremitäten und der Kiefergelenke (vgl. Cohen et al. 1993).

Nur bei den jüngeren Kindern ist diese gering eingeschränkt, sowie bei Patientin Nr. 5, bei der sich eine milde Verlaufsform zeigt.

Das selbstständige Treppensteigen ist 5/19 Patienten nicht möglich, bei 2 Patienten nur im Nachziehschritt.

5 von 10 der volljährigen FOP-Erkrankten sind vollständig auf einen Rollstuhl angewiesen, aber keiner der Minderjährigen.

Die **mentale Entwicklung** der FOP-Patienten dieses Kollektivs zeigt sich weitgehend unauffällig. Eine Häufung mentaler Defizite findet sich nicht. Die Schul- und Berufsausbildung zeigt die ganze Breite der verschiedenen Ausbildungswege: 2 Patienten befinden sich noch im Vorschulalter, 2 besuchen jeweils eine Regelgrundschule, 1 Patient hat den Hauptschulabschluss und arbeitet seitdem in einem Behindertenwerk, 4 Patienten haben die Mittlere Reife und danach keine

weitere Ausbildung durchgeführt, 4 Patienten haben nach der mittleren Reife eine Ausbildung abgeschlossen, 3 befinden sich auf einem Gymnasium, 1 Patientin hat ein Hochschulstudium abgeschlossen, 2 haben die Schulausbildung auf einer Lernbehindertenschule durchgeführt.

Die **Lebenserwartung** wird in der Literatur mit etwa 45 Jahren angegeben (Kaplan et al. 2005). Teilweise wird von 50-70 Jahre alten Patienten berichtet, die dann aber meist eine eher milde Verlaufsform mit später Krankheitsmanifestation zeigten. Der älteste Patient dieser Studie ist 45 Jahre alt, 2 werden in 2008 43 Jahre alt werden. Patientin Nr. 7 verstarb im Alter von 37 Jahren an den Folgen einer Pneumonie. Die anderen Patienten befinden sich im Kindes- oder jungen Erwachsenenalter.

Allgemein werden pulmonale Erkrankungen und eine Rechtsherzinsuffizienz als Folgen der thorakalen Insuffizienz als häufigste Todesursachen in der Literatur angegeben (Mair 1932, McKusick 1972, Russell et al. 1972, Geho et al. 1973, Suzuki et al. 1976, Connor et al. 1981 und 1982 und Kaplan et al. 2005). In dieser Hinsicht scheinen eine regelmäßige Untersuchung der pulmonalen und kardialen Situation sowie eine frühzeitige intensive Therapie bei Erkrankung, insbesondere bei einer Pneumonie, sehr wichtig.

Aufgrund der vorliegenden Untersuchungsergebnisse lassen sich 2 wesentliche Faktoren erkennen, die eine Aussage über den Krankheitsverlauf ergeben können:

1. Die Patienten, bei denen erst sehr spät (nach dem 10. Lebensjahr) erste Schwellungen auftreten und die zugleich nur leichte Hypoplasien oder Deviationen der Großzehen, Daumen und Finger haben, zeigen einen etwas mildereren Krankheitsverlauf.
2. Patienten, bei denen erste Schwellungen und Ossifikationen bereits im 1. Lebensjahr auftreten, zeigen einen schwereren Krankheitsverlauf.

Tünte et al. (1976) postulierten, dass die häufig beobachtete **Kachexie** bei FOP-Patienten durch die eingeschränkte Beweglichkeit des Kiefergelenkes und die daraus

resultierende geringe Fähigkeit, den Mund zu öffnen und Nahrung aufzunehmen, bedingt sei. Diese Hypothese kann aufgrund der Daten dieser Studie nicht bestätigt werden:

Bei 7/19 Patienten (36,8%) ist die Mundöffnungsfähigkeit auf unter 10 mm bis zu teilweise 0 mm eingeschränkt. 10 von 19 Patienten (52,6%) haben ein grenzwertig niedriges bis deutlich zu niedriges Körpergewicht, nur 2 von 19 Patienten (10,5%) haben Übergewicht.

Dabei wurde bei Kindern eine alters- und geschlechtsadaptierte Einstufung beachtet (Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter der Deutschen Adipositas-Gesellschaft).

Eine naheliegende Korrelation zwischen Mundöffnungsfähigkeit und Body-Mass-Index liegt nicht vor, denn nur 4 der 10 untergewichtigen Patienten haben eine deutlich erschwerte Mundöffnungsfähigkeit unter 10 mm und einer der beiden übergewichtigen Patienten hat eine hochgradig eingeschränkte Mundöffnungsfähigkeit. Insofern muss der häufig auftretenden Kachexie eine andere Ursache als die einer erschwerten Nahrungsaufnahme zu Grunde liegen.

4.2 Diskussion der molekulargenetischen Untersuchungsergebnisse

4.2.1 *Toll-like Rezeptor 2*-Gen (Frage 9)

Nachdem durch erste genomweite Kopplungsanalysen an 3 Familien die Region für eine FOP-auslösende Mutation auf 4q27-31 eingeschränkt werden konnte (Feldman et al. 2000), wurde nach entsprechenden Kandidatengenen gesucht, deren DNA-Sequenz zum einen bekannt sein sollte und die zum anderen an der Skelettogenese oder an der Steuerung von Entzündungsabläufen beteiligt sein sollten. Am Rand der verdächtigten Region, im Bereich von 4q32, liegt *Toll-like Rezeptor 2*, ein über die Entwicklungsgeschichte hochkonservierter Rezeptor, der in *Drosophila* für die dorso-ventrale Achsenentwicklung und die unspezifische Immunantwort zuständig ist. *TLR-2* kann zudem *NF-kappa-B* aktivieren (Chaudhary et al. 1998), ein Protein, welches an der Immunantwort, Entzündungsmediation und Zellproliferation beteiligt ist.

Verwendet wurden fünf DNA-Proben von verschiedenen FOP-Patienten, deren DNA im Center for Research in FOP and Related Disorders, University of Pennsylvania

School of Medicine, Philadelphia, USA vorhanden war, darunter Proben von Patientin Nr. 11 dieser Studie. Die Ergebnisse der Sequenzierung ergaben in keiner der 5 untersuchten Patientenproben eine Abweichung von der Konsensussequenz, sodass eine krankheitsbedingende Mutation in *TLR-2* als Ursache für FOP als unwahrscheinlich angesehen werden kann.

4.2.2 *ACVR1*-Gen (Frage 10)

Nachdem 2006 die krankheitsverursachende Mutation bei FOP-Patienten im *ACVR1*-Gen von Shore et al. nachgewiesen worden war, erfolgte auch bei 12/19 Patienten dieser Studie eine molekulargenetische Untersuchung im Hinblick auf eine R206H-Mutation im *ACVR1*-Gen. Bei 10/12 Patienten wurde eine R206H-Mutation gefunden. Patientin 11 zeigte eine G328W-Mutation, bei Patientin Nr. 5 ließ sich bisher keine Mutation im *ACVR1*-Gen nachweisen.

Durch Shore et al. wurden aber zunächst nur Patienten mit „typischen“ FOP-Anzeichen (hypoplastische und valgische Großzehen, schubweise fortschreitende, heterotope Ossifikationen) und demzufolge einer klinisch sicheren FOP-Diagnose in die Mutationssuche einbezogen. Eventuell liegt bei der Patientin Nr. 5 eine Mutation an anderer Stelle vor, klinisch könnte auch eine andere Erkrankung vorliegen, da es sich bei ihr um eine eher milde Form mit nur geringem Hallux valgus ohne Hypoplasie und mit langsam fortschreitenden Ossifikationen handelt.

Durch Furuya et al. (2008) wurde ein Patient mit mildem FOP-Verlauf und einer G356D-Mutation im *ACVR1*-Gen beschrieben. Kaplan et al. (2008, paper accepted) berichten über eine große Zahl von Patienten mit „klassischem“ Phänotyp, die fast immer eine R206H-Mutation haben und Patienten mit „atypischem“ Phänotyp, die andere Mutationen im *ACVR1*-Gen aufweisen, unter anderem auch die G328W-Mutation von Patientin 11 dieser Studie.

Es ist geplant, bei Patientin Nr. 5 noch weitere molekulargenetische Untersuchungen durchzuführen.

4.3 Das metacarpophalangeale Profil (Frage 11)

Die Erstellung des metacarpophalangealen Profils ist eine Methode, die Längen der normalerweise 19 Mittelhand- und Fingerknochen im Vergleich zu einem idealisierten Handskelett (Garn et al. 1972) als Vielfaches der Standardabweichung graphisch aufzutragen und so vergleichbar zu machen.

Insbesondere für die Diagnose genetischer Syndrome mit subtilen Veränderungen des Handskeletts, wie z.B. Brachmann-de Lange-Syndrom und Noonan-Syndrom (Butler et al. 1993 und 2001), Turner-Syndrom (Laurencikas et al. 2005), Sotos- und Marfan-Syndrom (Dijkstra et al. 1994) und weiterer Erkrankungen hat sich die Methode als praktikabel erwiesen, da damit eine frühe und kostengünstige Diagnose möglich ist.

Von 7 Patienten mit FOP konnten Röntgenbilder der Hand mit dem Verfahren des metacarpophalangealen Profils nach Poznanski und Garn untersucht werden. Die Berechnung erfolgte durch das Antro-Programm von F. Hosenfeld (1991), in dem 5 weitere MCPPs von FOP-Patienten von Prof. Poznanski hinterlegt sind, die zum Vergleich herangezogen werden konnten. Zudem wurde eine Synopse aller 7 Patienten dieser Arbeit und eine Gegenüberstellung des Mittelwertgraphen dieser Arbeit und des von Prof. Poznanski anhand von 5 Patienten gefundenen Mittelwertes erstellt (siehe Abb. 132-141). Der Mittelwert aller Z-Scores und der Mustervariabilitätsindex für jeden Patienten wurden erstellt.

Dabei zeigte sich, dass insbesondere die Verkürzung des Metacarpale 1 und der proximalen Phalanx von D1 fast immer auftreten, wie häufig schon bei der Untersuchung zu vermuten war. Bei einer Patientin besteht nur eine deutliche Verkürzung der proximalen Phalanx von D1 ohne Verkürzung des Metacarpale 1. 2 Patienten zeigen keine typischen Muster für FOP im MCPP (Patienten 1 und 12). Der Vergleich mit den von Poznanski erstellten MCPPs (Abb. 141) zeigt eine statistisch signifikante Übereinstimmung mit dem in dieser Studie gefundenen Mittelwert-MCPP.

Ein ähnliches Muster im MCPP zeigt sich bei der kampomelen Dysplasie, dem Cornelia de Lange-Syndrom, dem Hand-Fuß-Genital-Syndrom, der Mukopolysaccharidose Typ VI und der Epiphysären Dysplasie. Vom klinischen

Gesamtbild unterscheiden sich diese Erkrankungen jedoch deutlich von FOP, sodass eine Fehldiagnose unwahrscheinlich ist.

Von den 7 Patienten wurden im Rahmen der Mutationsanalyse 4 Patienten untersucht. Bei 3/4 wurde die R206H-Mutation, bei einer die G328W-Mutation im *ACVR1*-Gen nachgewiesen. Bei den 3 Patienten mit der R206H-Mutation war das MCPP in einem Fall nicht typisch verändert, bei einer Patientin war nur die Verkürzung der proximalen Phalanx nachweisbar ohne wesentliche Verkürzung des Metacarpale 1, bei der dritten Patientin zeigte sich die typische Verkürzung von Metacarpale 1 und proximaler Phalanx von D1. Die Patientin mit der G328W-Mutation zeigte ein typisches MCPP mit dem höchsten Mustervariabilitätsindex dieses Kollektivs, als Zeichen einer sehr starken Handdysmorphie.

Die Ergebnisse der Mittelwert-Berechnung der Z-Werte zeigten bei 6/7 Patienten negative Werte als Nachweis einer eher kleinen Hand, nur bei Patientin 1 zeigte sich ein positiver Wert. Der Mustervariabilitätsindex σ_z lag bei 6/7 Patienten über 0,6 als Zeichen einer dysmorphen Hand, nur Patientin 12 hat mit 0,43 einen normwertigen Befund.

Eine Hilfestellung für eine Prognose zum Krankheitsverlauf kann das MCPP und die Erstellung des Mustervariabilitätsindex σ_z sein. 3/7 Patienten dieser Studie (Pat. 4, 7 und 11) haben einen σ_z -Wert $>1,0$ und alle drei Patienten zeigen einen sehr schweren Krankheitsverlauf. Dieser Grenzwert ist aber aufgrund der geringen Fallzahl nur beschränkt aussagefähig.

In der Mehrzahl der hier untersuchten Fälle, insbesondere wenn man die von Prof. Poznanski vorhandenen Daten hinzuzieht, liegt ein spezifisches MCPP vor, das ein hilfreicher Marker für die Diagnosestellung ist.

Die mit dem MCPP begonnene Auswertung der Handanomalien von 12 Patienten (7 eigenen und 5 Patienten aus der Literatur, Prof. Poznanski) sollte fortgeführt werden, um die Möglichkeit einer vollständigen und objektiven Beurteilung zu gewährleisten und weitere Schlussfolgerungen ziehen zu können.

4.4 Gegenwärtige Therapieoptionen

Sowohl bei den in dieser Studie eingeschlossenen Patienten als auch in der Literatur finden sich sehr unterschiedliche Therapieansätze und -versuche, die aber in der Zusammenschau keinen wesentlichen Effekt auf den Krankheitsverlauf bei FOP zeigten.

Aufgrund der bisher bekannten Pathophysiologie der FOP-Erkrankung mit lokaler Entzündung, Schwellung, Immigration von Lymphozyten, Schwellungsbildung, Gefäßeinsprossung und enchondraler Knochenbildung (Kaplan et al. 1993, Gannon et al. 1997), empfiehlt sich eine antiinflammatorische, immunmodulierende und antiangiogene Therapie, bis gegebenenfalls eine zielgerichtete, z.B. rezeptorblockierende Therapie des Activin-Rezeptors IA vorhanden sein wird (Kaplan et al. 2007).

Aufgrund von Einzelfallbeschreibungen wird die prophylaktische Gabe von nicht-steroidalen Antirheumatika (z.B. in Form moderner Cyclooxygenase-2-Hemmer) und eine hochdosierte kurzzeitige Kortikoidgabe beim Auftreten akuter Schwellungen und zur Prophylaxe bei operativen Eingriffen empfohlen (Treatment Guidelines, Kaplan et al. und „The International Clinical Consortium on FOP“, 2005).

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden von 19 Patienten mit Fibrodysplasia ossificans progressiva (MIM 135100), einer sehr seltenen und schweren Erkrankung des Bewegungsapparates, umfassende klinische und molekulargenetische Daten erhoben. Die zugrunde liegende Pathologie liegt in einem „Bone Morphogenetic Protein“-Rezeptor und führt zu fortschreitenden Ossifikationsherden von Muskeln und Sehnen und damit zur sukzessiven weitreichenden Bewegungseinschränkung.

Die Fibrodysplasia ossificans progressiva ist eine autosomal-dominant erbliche Erkrankung, ihre Prävalenz wird in der Literatur mit $0,61 \times 10^{-6}$ angegeben.

17/19 Patienten konnten klinisch untersucht, befragt und fotografisch dokumentiert werden, 2/19 Patienten beantworteten nur einen Fragebogen. Es wurden eine Zusammenschau der klinischen Befunde und der Krankheitsverläufe erstellt, Auslöser für neue Ossifikationen registriert und besonderes Augenmerk auf die vorliegenden Hand- und Fußfehlbildungen gelegt. Der Weg bis zur Diagnosestellung einschließlich Fehldiagnosen wurde für alle Patienten aufgezeigt. Zudem wurden Indikatoren ermittelt, die eine Verlaufsprognose ermöglichen sollen.

Dabei zeigte sich, dass Handfehlbildungen häufiger vorliegen, als bisher bekannt war, und die häufig auftretende Kachexie kein Problem einer erschwerten Nahrungsaufnahme ist. Zudem konnte dargelegt werden, wie häufig Rezidivossifikationen nach Exzision heterotoper Ossifikationen auftreten.

Des Weiteren erfolgte während eines Aufenthaltes an der University of Pennsylvania (Philadelphia, USA) durch die Untersuchung von 5 Patienten mit Fibrodysplasia ossificans progressiva der Ausschluss von Mutationen im *Toll-like Rezeptor 2*-Gen. In Zusammenarbeit mit der Medizinischen Genetik der Universitätsklinik Charité Berlin (Prof. Dr. Mundlos) konnte bei 10 von 11 untersuchten Patienten eine R206H-Mutation und in Zusammenarbeit mit dem Center for Research in FOP and Related Disorders, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA bei einer Patientin eine G328W-Mutation im *Activin A Rezeptor Typ I*-Gen nachgewiesen werden.

An Röntgenbildern der Hand von 7 FOP-Patienten analysierte ich den Wert des metacarpophalangealen Profils für Diagnose und Prognose und zeigte bei 5 von 7 Patienten ein wieder erkennbares Profil und die Möglichkeit einer Verlaufsprognose der Erkrankung.

6 Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter der Deutschen Adipositas-Gesellschaft, Konsensus-Konferenz vom 6.10.2006, Leitlinien <http://www.a-g-a.de/leitlinie.pdf>
2. Brandt J (1979):
Perzentilkurven für die Gewichtsentwicklung bei Früh- und Reifgeborenen in den ersten fünf Jahren.
Der Kinderarzt 10: 714
3. Brandt J (1980):
Perzentilkurven für das Längenwachstum bei Früh- und Reifgeborenen in den ersten fünf Jahren.
Der Kinderarzt 11: 50
4. Butler MG, Dahir GA, Gale DD, Meaney FJ (1993):
Metacarpophalangeal pattern profile analysis in Brachmann-de Lange syndrome.
Am J Med Genet 47: 1003-5
5. Butler MG, Kumar R, Davis MF, Gale DD, Dahir GA, Meaney FJ (2000):
Metacarpophalangeal pattern profile analysis in Noonan syndrome.
Am J Med Genet 92: 128-31
6. Chaudhary PM, Ferguson C, Nguyen V, Nguyen O, Massa HF, Eby M, Jasmin A, Trask BJ, Hood L, Nelson PS (1998):
Cloning and characterization of two Toll/interleukin-1 receptor-like genes TIL3 and TIL4: evidence for a multi-gene receptor family in humans.
Blood 91: 4020-4027
7. Cohen RB, Hahn GV, Tabas JA, Peeper J, Levitz CL, Sando A, Sando N, Zasloff M, Kaplan FS (1993):
The natural history of heterotopic ossification in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. A study of forty-four patients.
J Bone Joint Surg Am. 75: 215-219
8. Connor JM, Evans CC, Evans DA (1981):
Cardiopulmonary function in fibrodysplasia ossificans progressiva.
Thorax 36: 419-23
9. Connor JM, Evans DA (1982):
Fibrodysplasia ossificans progressiva. The clinical features and natural history of 34 patients.
J Bone Joint Surg B 64: 76-83
10. Connor JM, Evans DA (1982):
Genetic aspects of fibrodysplasia ossificans progressiva.
J Med Genet 19: 35-39

11. Connor JM, Skirton H, Lunt PW (1993):
A three generation family with fibrodysplasia ossificans progressiva.
J Med Genet 30: 687-9
12. Dijkstra PF, Cole TR, Oorthuys JW, Venema HW, Oosting J, Nocker RE (1994):
Metacarpophalangeal pattern profile analysis in Sotos and Marfan syndrome.
Am J Med Genet 51: 55-60
13. Feldman G, Li M, Martin S, Urbanek M, Urtizberea JA, Fardeau M, LeMerrer M, Connor JM, Triffitt J, Smith R, Muenke M, Kaplan FS, Shore EM (2000):
Fibrodysplasia Ossificans Progressiva, a Heritable Disorder of Severe Heterotopic Ossification, Maps to Human Chromosome 4q27-31
Am J Hum Genet 66: 128-135
14. Freke J (1740):
Letter to the Editor
Philos Trans 41: 369
15. Furuya H, Ikezoe K, Wang L, Ohyagi Y, Motomura K, Fujii N, Kira J, Fukumaki Y (2008):
A unique case of fibrodysplasia ossificans progressiva with an ACVR1 mutation, G356D, other than the common mutation (R206H).
Am J Med Genet A. 146(4): 459-463
16. Gannon FH, Kaplan FS, Olmsted E, Finkel GC, Zasloff MA, Shore EM (1997):
Bone morphogenetic protein 2/4 in early fibromatous lesions of fibrodysplasia ossificans progressiva.
Hum Pathol 28(3): 339-43
17. Garn SM, Hertzog KP, Poznanski AK, Nagy JM (1972):
Metacarpophalangeal length in the evaluation of skeletal malformation.
Radiology 105(2): 375-81
18. Garn SM, Leonard WR, Poznanski AK (1987):
Applications of the pattern variability index (σ_z) to the quantification of dysmorphogenesis in the hand.
Am J Med Genet 27(1): 143-52
19. Gefferth K (1972):
Metric evaluation of the short tubular bones of the hand from birth to the end of puberty. Measurements of length.
Acta Paediatr Acad Sci Hung 13(2): 117-24
20. Geho WB, Whiteside JA (1973):
Experience with disodium etidronate in diseases of ectopic ossification.
Clinical aspects of metabolic bone diseases. Amsterdam: Excerpta Medica, 506-11

21. Hahn GV, Cohen RB, Wozney JM, Levitz CL, Shore EM, Zasloff MA, Kaplan FS (1992):
A Bone Morphogenetic Protein Subfamily: Chromosomal Localization of Human Genes for BMP-5, BMP-6, and BMP-7
Genomics 14: 759-762
22. Hosenfeld D, Hosenfeld F, Schaefer E, Grote W (1991):
IBM-PC compatible software for establishing metacarpophalangeal pattern profiles
Clinical Genetics 39: 396-400
23. Kaplan FS, Glaser DL, Pignolo RJ, Shore EM (2007):
A new era for fibrodysplasia ossificans progressiva: a druggable target for the second skeleton.
Expert Opin Biol Ther 7: 705-12
24. Kaplan FS, Glaser DL, Shore EM, Deirmengian GK, Gupta R, Delai P, Morhart R, Smith R, Le Merrer M, Rogers JG, Connor JM, Kitterman JA (2005):
The Phenotype of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva
Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism, vol. 3, no. 3–4, 183–188
25. Kaplan FS, Shore EM, Glaser DL, Emerson S and The International Clinical Consortium on FOP (2005):
The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations.
Clin Proc Intl Clin Consort FOP 1: 1-71
26. Kaplan FS, Tabas JA, Gannon FH, Finkel G, Hahn GV, Zasloff MA (1993):
The histopathology of fibrodysplasia ossificans progressiva. An enchondral process.
J Bone Joint Surg Am 75(2): 220-30
27. Kaplan FS, Tabas JA, Zasloff MA (1990):
Fibrodysplasia ossificans progressiva: A clue from the fly?
Calcif Tissue Int 47: 117-25
28. Kaplan FS, Xu M, Seemann P, Connor M, Glaser DL, Carroll L, Delai P, Fachtnacht-Urban E, Forman SJ, Gillesen-Kaesbach G, Hoover-Fong J, Köster B, Pauli RM, Reardon W, Zaidi SA, Zasloff M, Morhart R, Mundlos S, Groppe J, Shore EM (2008):
Classic and Atypical FOP Phenotypes are Caused by Mutations in the BMP Type I Receptor ACVR1.
Human Mutation 30: 379-390
29. Laurencikas E, Söderman E, Davenport M, Jorulf H, Sävendahl L (2005):
Metacarpophalangeal pattern profile analysis as a tool for early diagnosis of Turner syndrome.
Acta Radiol 46: 424-30

-
30. Levy CE, Lash AT, Janoff HB, Kaplan FS (1999):
Conductive hearing loss in individuals with fibrodysplasia ossificans
progressiva.
Am J Audiol 8: 29-33
 31. Mair WF (1932):
Myositis ossificans progressiva.
Edinburgh Med J 39: 13-36 und 69-92
 32. McKusick VA (1972):
Heritable disorders of connective tissue.
4th ed St. Louis: The CV Mosby Co, 687-702
 33. Münchmeyer E (1869):
Über Myositis ossificans progressiva
Zeitschrift für rationelle Medizin, 9
 34. Poznanski AK, Garn SM, Nagy JM, Gall JC Jr. (1972):
Metacarpophalangeal pattern profiles in the evaluation of skeletal
malformations.
Radiology 104(1): 1-11
 35. Poznanski AK, Gartman S (1997):
A bibliography covering the use of metacarpophalangeal pattern profile
analysis in bone dysplasias, congenital malformation syndromes, and other
disorders
Pediatr Radiol 27: 358-365
 36. Rogers JG, Blair Geho W (1979):
Fibrodysplasia ossificans progressiva. A survey of forty-two cases.
J Bone Joint Surg Am. 61(6A): 909-14
 37. Rogers JG, Chase GA (1979):
Paternal age effect in fibrodysplasia ossificans progressiva.
J Med Genet. 16: 147-8
 38. Rosenstirn J (1918):
A contribution to the study of Myositis ossificans progressive.
Ann Surg, 68: 581-637
 39. Rost H, Rupp M, Schulz F, Vaskovics LA (2003):
Bamberger-Ehepaar-Panel
Staatsinstitut für Familienforschung an der Universität Bamberg -ifb-
http://www.ifb.bayern.de/imperia/md/content/stmas/ifb/materialien/mat_2003_6.pdf

-
40. Schroeder HW, Zasloff MA (1980):
The hand and foot malformations in fibrodysplasia ossificans progressiva.
The John Hopkins Medical Journal 147: 73-8
 41. Shafritz AB, Shore EM, Gannon FH, Zasloff MA, Taub R, Muenke M, Kaplan FS (1996):
Overexpression of an osteogenic morphogen in fibrodysplasia ossificans progressiva. N Engl J Med 335(8): 555-61
 42. Shore EM, Xu M, Feldman GJ, Fenstermacher DA, Cho TJ, Choi IH, Connor JM, Delai P, Glaser DL, LeMerrer M, Morhart R, Rogers JG, Smith R, Triffitt JT, Urtizberea JA, Zasloff M, Brown MA, Kaplan FS (2006):
A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva.
Nature Genet 38: 525-527
 43. Smith R, Athanasou N, Vipond SE (1996):
Fibrodysplasia (myositis) ossificans progressiva: clinicopathological features and natural history.
Quart J Med 89(6): 445-6
 44. Suzuki T, Ishikawa S, Akanuma N, Tsunoda H (1976):
Myositis ossificans progressiva with parathyroid hyperplasia and polycystic ovary.
Acta Pathol Jpn 26: 251-62
 45. Tabas JA, Hahn GV, Cohen RB, Seaunez HN, Modi WS, Wozney JM, Zasloff M, Kaplan FS (1993):
Chromosomal Assignment of the Human Gene for Bone Morphogenetic Protein 4
Clin Orthop 293: 310-316
 46. Tabas JA, Zasloff M, Wasmuth JJ, Emanuel BS, Altherr MR, McPherson JD, Wozney JM, Kaplan FS (1991):
Bone Morphogenetic Protein: Chromosomal Localization of Human Genes for BMP1, BMP2A, and BMP3
Genomics 9: 283-289
 47. Tünte W, Becker PE, Von Knorre G V (1967):
Zur Genetik der Myositis ossificans progressiva.
Humangenetik 4: 320-351

7 Anhang

7.1 Schreiben an auswärtige Kliniken/Institute und an Patienten

Sehr geehrte ...

im Rahmen einer klinisch - genetischen Studie über Patienten mit Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP), möchten wir Sie fragen, ob Sie Patienten mit dieser Erkrankung in Ihrer Betreuung haben, die sich eventuell an unserer Studie beteiligen würden.

Anbei finden Sie einen Rückmeldebogen, den Sie bitte an uns zurückschicken.

Vielen Dank für Ihre Mühe.

Mit freundlichen Grüßen

PD Dr. med. G. Gillessen-Kaesbach
Fachärztin für Humangenetik

Christian Grünberg
cand. med.

Sehr geehrte

wie am 3. Juli auf dem Treffen des Fördervereins für Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP e.V.), von dem wir auch Ihre Adresse haben, angekündigt, wollen wir im Rahmen einer medizinischen Doktorarbeit eine Erhebung der klinischen Befunde der FOP-Betroffenen in Deutschland durchführen. Im Rahmen dieser Studie sollen auch Blutproben entnommen werden, die dann in den USA bei Prof. Kaplan untersucht werden.

Die klinische Untersuchung kann wahlweise in Essen oder aber bei Ihnen zu Hause durchgeführt werden. Falls Sie mit einer klinischen Untersuchung nicht einverstanden sind, wäre es auch möglich, an unserer Erhebung durch die Ausfüllung eines Fragebogens teilzunehmen.

In jedem Falle bitten wir Sie, den beiliegenden Rückmeldebogen auszufüllen und an uns zurückzusenden. Wir melden uns dann wieder bei Ihnen, um weitere Einzelheiten abzusprechen.

Wenn Fragen bestehen, wenden Sie sich bitte schriftlich an obige Adresse.

Vielen Dank für Ihre Mühe.

C. Grünberg

PD Dr. med. G. Gillessen-Kaesbach

Rückmeldebogen

Fibrodysplasia ossificans progressiva - Studie

- ☐ Ich bin bereit an der Studie über FOP-Patienten mitzuwirken.
- ☐ Ich möchte lediglich einen Fragebogen ausfüllen.
- ☐ Ich bin nicht bereit an der Studie über FOP-Patienten teilzunehmen.

Name: _____

Adresse: _____

Bitte schicken Sie diesen Rückmeldebogen per beiliegendem Rückumschlag an uns zurück.
Vielen Dank!

7.2 Erfassungsbogen der untersuchten Patienten und Markierungsbogen

Fragebogen - Fibrodysplasia ossificans progressiva

Name, Vorname: _____

Geschlecht: ☐ weiblich ☐ männlich

Geburtsdatum: _____

Straße: _____

PLZ, Ort: _____

Telefon: _____ E-Mail: _____

Name der Mutter: _____ Geburtsdatum: _____

Name des Vaters: _____ Geburtsdatum: _____

Anzahl der Geschwister: _____

Behandelnder Arzt: _____

Straße: _____

Ort: _____

Ausbildung / Schule / Beruf: _____

1. Geburtsmaße: Gewicht: _____ g

Länge: _____ cm

Kopfumfang: _____ cm

2. verminderte Kindsbewegung in utero: ☐ ja ☐ nein

3. Entbindung am Termin: ☐ ja ☐ nein
☐ früher: _____ Tage

☐ später: _____ Tage

4. Kaiserschnitt

☐ ja ☐ nein

5. Gab es Probleme während der Schwangerschaft?

☐nein

☐ ja, folgende: _____

6. Beginn der Sprachentwicklung mit _____Jahren _____Monaten

7. Freies Laufen im Alter von: _____Jahren _____Monaten

8. Alter bei Diagnosestellung FOP: _____Jahre _____Monate

9. Von welchem Arzt / welcher Klinik wurde FOP diagnostiziert (Name, Fachrichtung)?

10. Ist eine Fehlbildung der Großzehen, der Daumen oder der Zehen und Finger vorhanden, wenn ja, welche?

Großzehe: _____

andere Zehen: _____

Daumen: _____

andere Finger: _____

11. Wann ist die Fehlbildung der Großzehen oder der Daumen festgestellt worden?

☐ bei Geburt oder im Alter von: _____Jahren _____Monaten

12. Gab oder gibt es Angehörige, die die gleiche / eine ähnliche Krankheit oder Fehlbildung haben oder hatten?

☐ ja und zwar: _____ ☐ nein

13. Gab oder gibt es Angehörige / Vorfahren, die eine Fehlstellung der Zehen oder Finger hatten?

☐ ja und zwar: _____ ☐ nein

14. Wurden zuerst Fehldiagnosen bezüglich ihrer Erkrankung gestellt, welche waren dies?

15. Was waren die ersten Anzeichen der Erkrankung (Nackensteifheit, Schwellungen, Knoten etc.)?

Wo äußerten sich diese?

im Alter von: _____Jahren _____Monaten

16. Wo entstanden dann die nächsten Schwellungen, Versteifungen, Knoten (chronologisch geordnet)?

17. Wie äußern sich neue Schwellungen (Fieber, Schmerzen, etc.)

-
18. Welche Medikamente nehmen sie gegen solche Schmerzen?
19. Verläuft die Krankheit
- ☐ gleichmäßig oder ☐ schubweise ?
20. Wie oft haben sie solche Schübe, wie lange dauern diese an?
21. Kündigen sich neue Schübe vorher körperlich an, wenn ja, wodurch und wie lange vorher?
22. Welche Therapien (eventuell auch aufgrund von Fehldiagnosen) wurden durchgeführt?
23. Welche Medikamente wurden verwendet?
24. Sind sie jemals chirurgisch behandelt worden (auch auf andere Krankheiten bezogen)?
- Wenn ja, was wurde behandelt?
25. Traten anschließend neue Verknöcherungen auf?
- ☐ ja und zwar: _____ ☐ nein
26. Sind jemals Gewebeproben der Schwellungen genommen worden?
27. Wenn ja, wo und von wem (Arzt, Klinik, Adresse)?
28. Wie lautete die Diagnose der Gewebeprobe?
29. Bestehen Hörschwierigkeiten?
30. Tragen sie ein Hörgerät?
31. Haben sie Sehschwierigkeiten?
32. Tragen sie eine Brille?
33. Wie verlief die Zahn- und Kieferentwicklung?
34. Haben sie Zahnkrankheiten oder Zahnstellungsanomalien?
35. Haben sie lokale Betäubungen beim Zahnarzt bekommen?
- Folgten darauf weitere Versteifungen/Einschränkungen des Kiefers?
36. Welche Impfungen haben sie bekommen?
37. Wurden intramuskuläre Injektionen gegeben?

38. Gab es daraufhin neue Schwellungen / Verknöcherungen?

39. Wie sind ihre aktuellen Körpermaße?

Körpergröße: _____ cm Gewicht: _____ kg Kopfumfang: _____ cm

40. Ist eine Chromosomenanalyse bei ihnen durchgeführt worden?

Wenn ja, mit welchem Ergebnis und in welchem Labor / Institut?

41. Wie verlief die Pubertät? ☐ verfrüht ☐ normal ☐ verzögert

42. Haben sie einen regelmäßigen Zyklus?
(Bei Frauen im gebärfähigen Alter)

43. Haben sie jemals bösartige Tumore gehabt?

44. Bei welchen Tätigkeiten brauchen sie regelmäßig Hilfe?

45. Wohnen sie

☐ alleine ☐ in einem Mehrpersonenhaushalt ☐ einer Pflegeeinrichtung ☐ sonstiges

46. Bekommen sie Hilfe von einem Pflegedienst?

47. Benötigen sie zusätzliche Hilfsmittel beim Essen, wenn ja, welche?

48. Trinken sie direkt aus einem ☐ Glas oder benutzen sie einen ☐ Strohhalm?

49. Können sie schreiben oder sind die Hände eingeschränkt?

50. Ist ihre Kieferbewegung eingeschränkt?

51. Wie weit ist der Abstand zwischen den oberen und unteren Schneidezähnen bei möglichst weit geöffnetem Mund? _____ cm oder _____ mm

52. Sind Zähne gezogen worden, um einen besseren Zugang zur Mundhöhle zu schaffen?

53. Welche Hobbies haben sie?

54. Betreiben sie Sport? Wenn ja, welchen?

55. Wie bewegen sie sich fort?

56. Wie lange können sie eine Strecke gehen?

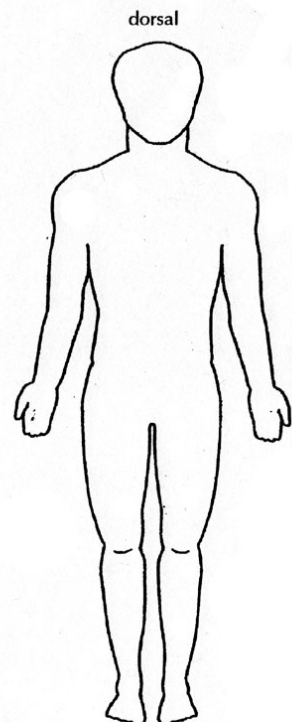
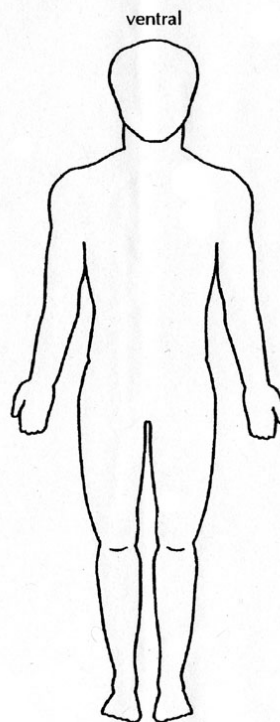
57. Können sie Treppensteigen?

58. Benutzen sie einen Treppenlift o. ä.?

59. Fahren sie selbst Auto?
60. Haben sie eine Spezialeinrichtung / Sitz zum Autofahren/Mitfahren?
61. Ist eine Behinderung anerkannt?
62. Haben sie weitere Erkrankungen?
63. Welche Medikamente nehmen sie ein und wie oft?
64. Hatten oder haben Sie Probleme mit Schuppenflechte oder extrem schuppiger Haut?
65. Haben oder hatten sie eine Harn- oder Stuhlinkontinenz?
66. Was halten sie sonst noch für wichtig?

Vielen Dank für Ihre Mühe!

Name: _____
Vorname: _____
Datum der Untersuchung: _____



7.3 Tabellen der klinischen Befunde

Tabelle 5

Patient Nr.	Geschlecht m/w	Geburtsmaße im Normbereich	Geburtsgewicht im Normbereich	Alter Vater bei Geburt	Alter erste Schwellungen in Jahren	Diagnosealter in Jahren	Fehldiagnosen	Biopsien und Histologie
1	w	ja	ja	39	0,12	8	nein	keine durchgeführt
2	w	ja	ja	30	0,05	0,75	„unklarer“ Tumor	ja, keine eindeutige Diagnose
3	w	ja	ja	40	2,5	3	Fibromatose	keine durchgeführt
4	m	ja	ja	20	3,3	3,5	nein	ja, FOP
5	w	ja	ja	24	keine typischen Ossifikationen	8,4	psychogene Gangstörung	keine durchgeführt
6	m	ja	ja	29	4	4	Parotitis epidemica	keine durchgeführt
7	w	ja	ja	40	11	13	„bösaartiger“ Tumor	ja, „bösaartiger“ Tumor
8	m	ja	ja	22	4,17	4,17	Lipoblastomatose	ja, Lipoblastomatose
9	m	ja	ja	35	5	5	juvenile Fibromatose	ja, juvenile Fibromatose
10	w	ja	ja	30	7,5	8,67	aggressive Fibromatose	ja, aggressive Fibromatose
11	w	ja	ja	32	0	0,17	nein	keine durchgeführt
12	w	ja	ja	30	7,5	14	rheumatische Erkrankung, M. Bechterew	keine durchgeführt
13	m	ja	ja	31	1	1	Parotitis epidemica, craniale Faszitis	ja, craniale Faszitis
14	w	ja	ja	19	11	11	proliferierende Faszitis und Myositis	ja, proliferationsaktive Myositis ossificans
15	m	ja	ja	40	1,5	2	noduläre Faszitis, Borreliose	ja, zunächst noduläre Faszitis, dann FOP
16	m	erniedrigt	ja	29	0,12	0,5	Neurofibromatose, infantile desmoldähnliche Fibromatose	ja, Neurofibrom
17	m	ja	ja	29	0,5	2	nein	ja, FOP
18	m	ja	ja	23	7	6	Myom	ja, „gutartiger“ Muskel tumor
19	w	ja	ja	28	1,5	4,5	nein	keine durchgeführt

Tabelle 6

Patient Nr.	Hypoplasie Großzehen	Hypoplasie Daumen	Hypoplasie/ Klinodaktylie D II-V	Lokalisation erste Schwellungen	Schwellungen nach i.m.-Injektionen	max. Schneidezahnabstände in mm	Hör-minderung	Body-Mass-Index
1	ja	ja	nein	spontan, Hinterkopf	nein	40	nein	16,6
2	ja	ja	Klinodaktylie D5	spontan, Rücken	nein	„normal“	nein	15,6
3	ja	ja	leichte Klinodaktylie D5	spontan, Kopf	nein	40	ja	25,3
4	ja	ja	nein	Wespenstich, Nacken	nein	5	ja	19,4
5	leichter Hallux valgus	nein	nein	spontane Hüftbeugekontraktur links	ja, Schwellung jedoch nicht am Injektionsort	3	ja	18
6	ja	ja	Klinodaktylie D5	spontan, Hals	k.A.	8	ja	19,5
7	ja	ja	konische Langfinger, Kleinfinger hypoplastisch	spontan, linke Schulter	ja, Oberschenkel	0	nein	18,7
8	nein, verbreitertes Grundglied	ja	Klinodaktylie D3-5	spontan, Nacken	nein	45	nein	14,4
9	ja	ja	Klinodaktylie D5	Sturz, LWS	ja, Oberschenkel und Kiefer nach zahnärztl. Behandlung	15	nein	13,9
10	ja	ja	Klinodaktylie D5	nach Verbrennung Knie, Unterschenkel und Händen: Schwellung im Nacken	nein	30	nein	19,7
11	Aplasie	ja	konische Langfinger, Klinodaktylie D4-5	spontan, rechtes Schulterblatt	keine erhalten	40	ja	16,1
12	leichter Hallux valgus	gering	Klinodaktylie D2+D5	spontan, Rücken, zuvor bewegungsingeschränkte HWS ohne Schwellung	nein	45	nein	17,9
13	ja	ja	Klinodaktylie D5	Sturz, Hinterkopf	nein	35	nein	13,4
14	ja	ja	Klinodaktylie D5	spontan, linker Ellenbogen	ja, Oberschenkel	0	nein	27,5
15	ja	ja	Klinodaktylie D5	spontan, Stirn	nein	„normal“	nein	16,4
16	ja	ja	Klinodaktylie D2+D5	spontan, Hinterkopf	nein	30	ja	21,6
17	ja	ja	Klinodaktylie D5	spontan, Druckstellen am Rücken ossifizierten	ja, Schwellung aber nicht am Injektionsort	5	nein	64 kg
18	ja	nein (nach Pat.-angaben)	nein (nach Pat.-angaben)	spontan, Nacken und Schultern	ja, Kiefer	0	ja	k.A.
19	ja	ja	Klinodaktylie D5	rechter Oberschenkel nach i.m. Injektion	ja, Oberschenkel	„normal“	ja	14,8

Liste der verwendeten Abkürzungen

Ab/Ad	Abduktion/Adduktion
Abb.	Abbildung
ACVR1	Activin A Rezeptor Typ I
Ante/Retro	Anteversion/Retroversion
a.-p.	anterior-posterior
BWS	Brustwirbelsäule
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
Ex/Flex	Extension/Flexion
FOP	Fibrodysplasia ossificans progressiva
HWS	Halswirbelsäule
Iro/Aro	Innenrotation/Außenrotation
k. A.	keine Angabe
LWS	Lendenwirbelsäule
M.	Musculus
MCPP	Metacarpophalangeales Profil
MdE	Minderung der Erwerbsfähigkeit
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PE	Probeentnahme
SD	Standardabweichung
SSW	Schwangerschaftswoche
TLR-2	Toll-like Rezeptor 2

8 Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mit ihrer Hilfsbereitschaft, Zeit und Geduld zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt:

Frau Prof. Dr. med. Gabriele Gillessen-Kaesbach für das Überlassen des Themas und die zu jeder Zeit gewährte Unterstützung, die dazu beigetragen hat, diese Studie gelingen zu lassen.

Der Selbsthilfegruppe für Fibrodysplasia ossificans progressiva - Erkrankte (FOP e.V.), für die gute Zusammenarbeit, insbesondere der Vorsitzenden Petra Sommer.

Frederick S. Kaplan, M.D., Professor an der University of Pennsylvania für die Einladung, im „Center for FOP-Research“ mitzuarbeiten und dort einen Teil dieser Arbeit durchzuführen, sowie allen Mitarbeitern des Institutes, insbesondere George Feldman Ph.D., D.M.D., für die großartige Anleitung und Einarbeitung in meiner Zeit an der University of Pennsylvania.

Der Universität Essen, die mit dem IFORES-Doktorandenstipendium (IFORES Nr. 107078-0) die Patientenbesuche ermöglicht und auch den Aufenthalt in Philadelphia finanziell mit unterstützt hat.

Der IFOPA (International FOP-Association), die den Aufenthalt in Philadelphia ebenfalls mit getragen hat.

Meinen Eltern sowie meiner Familie, die mich bei allem sehr unterstützt haben und mir stets motivierend zur Seite standen und auf gemeinsame Zeit verzichten mussten.

Nicht zuletzt allen Patienten, die mir ihre Zeit für eine Untersuchung zur Verfügung gestellt haben und von denen ich, nicht nur medizinisch, viel gelernt habe.

9 Lebenslauf

Name:	Christian Grünberg
Geburtsdatum:	10.01.1976
Geburtsort:	Lüdenscheid
Wohnort:	Hagen
Familienstand:	verheiratet, eine Tochter
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Schullaufbahn:	1982-1986 Grundschule Bierbaum, Lüdenscheid 1986-1995 Geschwister-Scholl-Gymnasium, Lüdenscheid
Zivildienst:	1995-1996 Kreiskrankenhaus Hellersen, Lüdenscheid
Studium:	1996 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität Gesamthochschule Essen 1999 Ärztliche Vorprüfung 2000 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung 2002 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung 2002-2003 Praktisches Jahr im Alfried-Krupp- Krankenhaus Essen, Wahlfach Orthopädie 2003 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Beruf:	ab 01.01.2004 Arzt im Praktikum und nachfolgend Assistenzarzt in der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie des Allgemeinen Krankenhauses Hagen